

PORTALE HYPERTENSION
BEI CHRONISCHEN LEBERKRANKHEITEN

Vergleichende manometrische,
klinisch-chemische und histologische Untersuchungen
zum Ablauf des Pfortaderhochdrucks

Dr. med. Manfred Mörl

Duss Eelungen
1979

1980 № 14



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546211_0008

Aus der Gastroenterologischen Abteilung
der Stoffwechselklinik der LVA Württemberg, Bad Mergentheim
(Chefarzt: Dr. med. M. Mörl)

PORTALE HYPERTENSION BEI CHRONISCHEN LEBERKRANKHEITEN

Vergleichende manometrische,
klinisch-chemische und histologische Untersuchungen
zum Ablauf des Pfortaderhochdrucks

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
als Habilitationsschrift

vorgelegt

von

Dr. med. Manfred Mörl

aus

Saaz

BEI CHRONISCHER LEBERERKRANKHEIT PORTALE HYPERTENSION

Vergleichende klinische und
histologische Untersuchung der
Leber bei chronischer Lebererkrankung
und Portalhypertonie

von
Dr. med. Martin Müller

aus
der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

abgegeben am
1. März 1979

in
Bonn

Dr. med. Martin Müller

am

1. März 1979

am

1. März

Tag der Habilitation: 13. Dezember 1979

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	1
2. Bestimmungsmethoden des Pfortaderdrucks	2
2.1. Fragestellung	3
3. Eigene Untersuchungen	4
3.1. Methodik der laparoskopischen transhepatischen Manometrie	4
3.2. Statistische Auswertungsmethoden	5
3.3. Vergleichskollektiv	5
3.4. Ergebnisse	11
3.4.1. Alkoholtoxische Leberschäden mit geringer oder starker Fibrose bis zum Leberumbau	11
3.4.2. Alkoholinduzierte Leberzirrhosen	18
3.4.3. Chronische Hepatitis	22
3.4.4. Hepatitische Leberzirrhosen	27
3.4.5. Pigmentzirrhosen	30
3.4.6. Budd-Chiari-Syndrom und Cirrhose cardiae bzw. Stauungsleber	35
3.4.7. Weitere Leberkrankheiten	41
4. Diskussion	44
4.1. Physiologie und Pathophysiologie der Leberdurchblutung	44
4.2. Prognose chronischer Leberkrankheiten des Erwachsenen	46
4.3. Pathogenese des Pfortaderhochdrucks	51
4.4. Gruppenvergleich der ermittelten Druckwerte in der V. portae und V. hepatica	55
4.5. Pfortaderdruck und Blutungsrisiko	59
5. Zusammenfassung	64
6. Literaturverzeichnis	68

1. Einleitung

Eine portale Hypertension (fortan PH) liegt per definitionem vor, wenn der Druckgradient zwischen Pfortader und Venen im großen Kreislauf unterhalb des Zwerchfells größer als 5 mm Hg ist. Eine Behinderung der portalen Strombahn durch Zirkulationsstörungen im Bereich der unteren Hohlvene, z.B. bei Concretio pericardii, fällt deshalb, streng genommen, nicht unter den Begriff der PH (67).

Es handelt sich um ein Syndrom mit vielfältigen Ursachen und verhältnismäßig gleichförmiger Reaktionsweise, deren Folge die PH ist. Nach der Lokalisation des Widerstandes wird ein supra-, intra- und infrahepatischer Block unterschieden, wobei die intrahepatische Blockierung präsinusoidal, sinusoidal oder postsinusoidal ausgelöst sein kann. Dem suprahepatischen Block können angeborene Anomalien im Abflußgebiet der Lebervenen und der unteren Hohlvene, ein Budd-Chiari-Syndrom nach Traumen, Einnahme von Ovulationshemmern und bei myeloproliferativen Erkrankungen oder eigenständige Venenentzündungen zugrunde liegen (Endophlebitis hepatica obliterans). Einen infrahepatischen Block induzieren zumeist Milzvenen- oder Pfortaderthrombosen. Die größte Bedeutung kommt jedoch den Leberzirrhosen zu, die meistens zur Ausbildung einer intrahepatischen postsinusoidalen Blockform führen (106). Infolge der freien Kommunikation zwischen Sinusoiden und Lymphspalten kann bei postsinusoidalen Blockierungen bereits frühzeitig Ascites auftreten. 40 - 45 % der Kranken mit Leberzirrhose entwickeln Ösophagus- oder Magenfundusvarizen, die für jeweils jeden zweiten infolge Ruptur und Blutung schicksalsbestimmend werden (42, 9). Prognostisch ebenso ungünstig sind das Leberausfallskoma, das hepato-renale Syndrom und das primäre Leberzellkarzinom. Alle genannten Komplikationen sind in der Regel die Folgen von lange Zeit bestehenden Leberkrankheiten, die zu tief greifenden Änderungen von Hämodynamik und Stoffwechsel führen.



2. Bestimmungsmethoden des Pfortaderdrucks

Druckmessungen im Pfortadersystem sind sowohl direkt am eröffneten Abdomen als auch - weitaus häufiger - auf mehreren unterschiedlichen Zugangswegen praktikabel (23, 73, 81). Sie werden meistens auf einen Nullpunkt bezogen, der 5 cm dorsal des Angulus sterni fixiert wird.

a) Messung am eröffneten Abdomen (9).

Die Druckbestimmung erfolgt in einem Ast der V. mesenterica superior. Gleichzeitig kann direkt der Druck in der Milzpulpa gemessen werden.

b) Messungen des offenen und geblockten Lebervenenendrucks (43, 73, 17) (Wedged hepatic vein pressure - WHVP). Ein Katheter wird über eine Kubitalvene, die V. femoralis oder V. jugularis interna so weit in den rechten Ast der V. hepatica vorgeschoben, bis eine Blockade erfolgt. Die Messungen werden über den frei im Lumen liegenden sowie über den blockierten Katheter vorgenommen. Der Lebervenenverschlußdruck liegt 1,9 bis 3,5 mm Hg niedriger als der Pfortaderdruck (112).

c) Transumbilikale Pfortaderdruckmessung

Mit einem kleinen chirurgischen Eingriff gelingt es in 90 % der Fälle (46), die Nabelvene zu kanülieren, Druckmessungen an verschiedenen Stellen des Pfortadersystems in Verbindung mit Angiographien durchzuführen (Omphaloportographie) und mit einem Langzeitkatheter reproduzierbare Meßwerte zu erhalten (4, 104). Bei Milzvenenthrombosen und Zustand nach Milzexstirpation, wenn eine Splenoportographie mißlingt oder keine Auskunft über die Pfortader gibt, ist die Methode besonders wertvoll.

d) Percutane (indirekte) Splenoportographie und Milzpulpa-Druckmessung

Unter radiologischer Kontrolle Punktion der Milz, Druckmessung und Röntgendarstellung von Milzvene und Pfortader.

Für die Beurteilung der Druckwerte ist die von WANNAGAT (120) beobachtete Milzsegmentautonomie von Bedeutung. Die Druckwerte schwanken zwischen 0 und 60 mm Hg. Der arterielle Ein- und venöse Abstrom des Blutes wird durch Öffnung und Schließung verschiedener Milzsegmente reguliert, deren Funktionszustand am Verbleiben oder Abstrom des Kontrastmitteldepots erkannt werden kann (120). Der Druck in der Milzpulpa ist höher als in der Pfortader, da das Druckgefälle für den Blutfluß in Richtung Leber benötigt wird (94).

f) Percutane transhepatische Messung mit der Chiba-Nadel
Die Methode wurde im Zusammenhang mit der percutanen transhepatischen Cholangiographie mittels der Chiba-Nadel entwickelt (13,69). Ihr Vorteil ist die rasche Durchführbarkeit, ihr Nachteil infolge des dünnen Nadelkalibers (0,7 mm), daß die Genauigkeit mancher Meßwerte beeinträchtigt ist.

g) Intrahepatische Parenchym-Druckmessung während der Laparoskopie (110,98)
Die Methode wird gegenwärtig kaum noch geübt. Die Parenchymdruckmessungen erfolgen intra laparoscopiam im Anschluß an die gezielte Gewebsentnahme mit der Silverman-Nadel. Zusammen mit der direkten Milzpulpa-Druckmessung vermag die Methode bereits frühzeitig eine PH aufzuzeigen. Die fehlende radiologische Darstellbarkeit der benachbarten Gefäße beeinträchtigt ihren Wert.

2.1. Fragestellung

- a) Ist es mit Hilfe der laparoskopischen transhepatischen Manometrie in den Ästen der V. portae und V. hepatica möglich, kritische Druckwerte zu ermitteln, deren Überschreiten eine Blutung aus Ösophagusvarizen erwarten läßt?
- b) Bestehen Unterschiede in der Ätiologie von Leberzirrhosen bezüglich der Inzidenz von Ösophagusvarizenblutungen?

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Methodik der laparoskopischen transhepatischen Manometrie

Die Untersuchungen wurden am nüchternen Patienten durchgeführt, der als Prämedikation 0,5 mg Atropin subcutan und 50 mg Pethidin intramuskulär erhalten hatte. Anlegen des Pneumoperitoneum mit N_2O und instrumentelles Vorgehen wie bei der konventionellen Laparoskopie. Für die Druckmessungen wurde eine 20 cm lange Punktionskanüle mit einem Außendurchmesser von 1,2 mm unter Sicht des Auges in Höhe des Unterrandes des rechten Leberlappens zwischen Gallenblase und Lig. teres eingeführt und über der vorgesehenen Einstichstelle in die Leber der Nullpunkt auf der Leberoberfläche mit einem Parallelogramm abgenommen. Für das Aufsuchen von Lebervenen nach der von WANNAGAT (117,118) beschriebenen Methode erfolgte der Einstich im kranialen oder dorsalen Segment zumeist des rechten, nur ausnahmsweise des linken Leberlappens. Äste der V. portae wurden mit der gleichen Methode nach Möglichkeit im ventralen Segment rechts, nur selten in den zentralen Lappenpartien links aufgesucht. Die wiederholt durchgeführten Druckmessungen +) wurden mit einem Statham-Element vorgenommen, für die Registrierung diente der Recorder DR 8 der Firma Electro-nics for Medicine. Die Aufzeichnung der Druckkurven auf photographischem Registrierpapier lief über eine Kathodenstrahlröhre. Nach der Druckmessung erfolgte die radiologische Darstellung der Gefäße im Sinne der Segmentveno- und -portographie (mitunter auch der Segmentarterio- und -lymphographie) zur sicheren Identifizierung und Zuordnung. Die Methode verbindet die Vorteile der direkten Betrachtung der Leber und der gezielten Gewebsentnahme mit dem Vermeiden von Risiken und Nachblutungen durch regelmäßige Elektrokoagulation (117).

+) Es handelte sich um gemeinsame Messungen mit Herrn Professor Wannagat, ehem. Leitender Arzt der Stoffwechselklinik Bad Mergentheim.

Als Normalwerte in der Pfortader sind Drucke zwischen 8 - 10 und 14 - 15 mm Hg anzusehen, in der V. hepatica zwischen 4 und 8 mm Hg. Die Reproduzierbarkeit der Werte ist gut (Abweichungen 0 - 1 mm Hg), solange die Nadelspitze gleichmäßig frei im Lumen des Gefäßes liegt. Bewegungen des Patienten, bereits geringfügige Lageänderungen der Punktionsnadel und winzige Luftblasen im Schlauchsystem beeinträchtigen die Genauigkeit der Druckwerte, weshalb nur die Mittelwerte aus mehreren Messungen beurteilt wurden. Die Untersuchungen wurden an 161 Patienten mit verschiedenen Diagnosegruppen chronischer Leberkrankheiten durchgeführt.

3.2. Statistische Auswertungsmethoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem t-Test für homogene und heterogene Varianzen, dem U-Test nach Mann und Whitney, dem Kolmogoroff-Smirnow-Test und dem Kruskal-Wallis-Test. Die Erarbeitung unterstützte in dankenswerter Weise Herr Dipl.-Physiker Neuwirth, Medizinische Universitätsklinik Erlangen. Die Einzelheiten der Berechnungen werden bei den Ergebnissen besprochen.

3.3. Vergleichskollektiv

Als Vergleichsgruppe diente ein Kollektiv von 5 Patienten mit Erkrankungen ohne Behinderung der portalen Strombahn, die im Rahmen von Gutachten oder stationären Durchuntersuchungen einer laparoskopischen transhepatischen Manometrie (fortan LTM) unterzogen wurden. Die Diagnosen zeigt Tabelle 1.

Arzneimittel-Cholestase (Ajmalin)

Zustand nach Hepatitis infectiosa (1939),
geringe periportale Fibrose

Zustand nach Choledocholithiasis (Operation)

Zustand nach Spontanabgang eines Choledochus-
konkrements

Substenose des Ductus choledochus bei
chronisch-kalzifizierender Pankreatitis.

Tab. 1 Vergleichskollektiv ohne Behinderung
der portalen Strombahn (n = 5).

Die ermittelten Druckwerte des Vergleichs-
kollektivs in der Pfortader und V. hepatica
zeigt Abb. 1.

Druckwerte des Vergleichskollektivs
ohne Behinderung der portalen Strombahn
(n = 5)

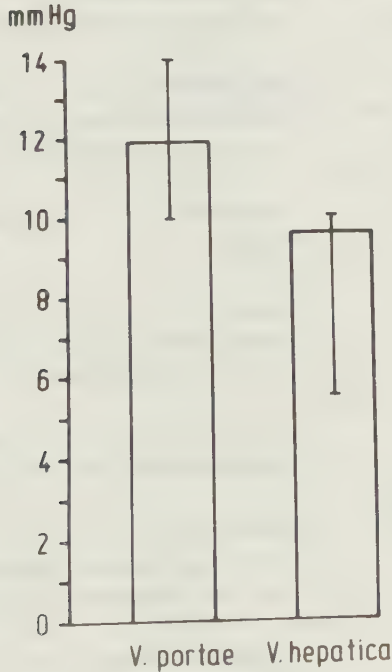


Abb. 1 Druckwerte des Vergleichskollektivs
ohne Behinderung der portalen Strom-
bahn in der Pfortader (n = 5) und
V. hepatica (n = 5).

Die bei den einzelnen Krankheitsgruppen ausgewerteten klinisch-chemischen Parameter wurden nach folgenden Methoden bestimmt:

Bilirubin im Serum	(Normalwerte: Gesamt-Bilirubin bis 1 mg/100 ml, direktes Bilirubin bis 0,25 mg/100 ml), Farb-Test nach Jendrassik-Gröf
Harnsäure	(Normalwerte: Männer bis 4,2 mg/100 ml, Frauen bis 4,0 mg/100 ml), enzymatischer Farb-Test
Glucose Enzym	(Normalwert: 70 - 100 mg/100 ml), UV-Test
Triglyceride	(Normalwert: 74 - 172 mg/100 ml, erhöht ab 200 mg/100 ml), enzymatische Methode, UV-Test
Gesamt-Eiweiß	(Normalwerte: 6,6 - 8,7 g/100 ml), Biuretmethode mit Leerwert
Albumin	(Normalwert: $63,7 \pm 1,93$ rel.%), Celluloseacetat-Kurzzeitelektrophorese mit Amidoschwarzfärbung
Gamma-Globuline	(Normalwert: $15,3 \pm 1,40$ rel.%), Celluloseacetat-Kurzzeitelektrophorese mit Amidoschwarzfärbung
Quick-Test	(Normalwert: 80 - 100 %), Methode der Firma Goedecke (Bestimmung der TPZ = Thromboplastinzeit)
Thrombozyten	(Normalwert: 150 000 - 300 000/mm ³), kapilläre Blutentnahme, mikroskopische Zählung in der Neubauer-Kammer

Erythrozyten	(Normalwerte: Männer $4,5 - 6,1 \cdot 10^6 / \mu\text{l Blut}$ Frauen $3,9 - 5,4 \cdot 10^6 / \mu\text{l Blut}$), kapilläre Blutentnahme, automatische Zählung im Coulter Counter
IgA	(Normalwert: 90 - 450, Mittelwert 270 mg%), Mancini-Technik mit Tripartigen- [®] immundiffusionsplatten
IgG	(Normalwert: 800 - 1 800, Mittelwert 1 250 mg%), Mancini-Technik mit Tripartigen- [®] immundiffusionsplatten
GOT	(Normalwerte: Männer bis 18 mU / ml, Frauen bis 15 mU / ml), optimierte Standard-Methode, UV-Test
GPT	(Normalwerte: Männer bis 22 mU / ml, Frauen bis 17 mU / ml), optimierte Standard-Methode, UV-Test
Gamma-GT	(Normalwerte: Männer 6 - 28 mU / ml, Frauen 4 - 18 mU / ml), Farbtest
GLDH	(Normalwerte: Männer bis 4 mU / ml, Frauen bis 3 mU / ml), aktivierte Methode, UV-Test
Cholinesterase	(Normalwert: 1 900 - 3 800 mU / ml), Methode mit Acetylthiocholin, Farb-Test

LAP	(Normalwert: 8 - 22 mU / ml), Farb-Test
Alkalische Phosphatase	(Normalwert: 60 - 170 mU / ml), Farb-Test
Kupfer i.S.	(Normalwert: 65 - 165 µg / 100 ml), Farb-Test
Desferal-Test	(Normalwert: bis 2,0 mg /die Eisen im 24-Stunden-Urin), Farb-Test
Eisen i.S.	(Normalwert: Männer 59 - 158 µg / 100 ml, Frauen 37 - 145 µg / 100 ml), Farb-Test
Latente Eisen- bindungskapazität (LEBK)	(Normalwert: 150 - 250 µg / 100 ml), Eiweißbindungsanalyse durch Beladung von Transferrin mit radioaktiv markiertem Eisen
Hbs-Antigen	Radioimmunoassay
Hbs-Antikörper	Radioimmunoassay
alpha 1-Fetoprotein	Radioimmunoassay.

3.4. Ergebnisse

3.4.1. Alkoholtoxische Leberschäden mit geringer oder starker Fibrose bis zum Leberumbau

Aus Untersuchungen des Pfortaderdrucks mit Hilfe des Lebervenenverschußdrucks durch REYNOLDS (82) ist bekannt, daß bei alkoholinduzierten Leberschäden bereits in Frühstadien mit einer PH zu rechnen ist. Dies betrifft sowohl die alkoholische Fettleber (114) als auch die alkoholische Hepatitis und ihre Kombinationsformen. Mit fortschreitendem Alkoholkonsum und zunehmender Fibrosierung (Maschendrahtfibrosen, die den zirrhotischen Umbau vorzeichnen) steigt die PH kontinuierlich an.

Bei 15 Patienten (14 Männer, 1 Frau) im Alter zwischen 35 und 66 Jahren mit alkoholtoxischen Leberschäden bis zum Leberumbau nahmen wir die LTM vor. Der bekannte oder geschätzte tägliche Alkoholverbrauch lag zwischen 20 und 160 Gramm. In dieser Gruppe finden sich alle Patienten mit histologischen Befunden, die mit ausreichender Sicherheit einen chronischen alkoholtoxischen Leberschaden verschiedener Intensität annehmen lassen. Es handelte sich um die Beschreibung von unterschiedlichen Verfettungsgraden, alkoholischem Hyalin (Mallory bodies), Riesenchondrien, Einzelzellnekrosen, polymorphkernigen Leukozyten in Periportalfeldern und Hepatozyten. Bei ausgeprägten Befunden waren Maschendrahtfibrosen, starke Fibrose und schließlich kompletter zirrhotischer Umbau bereits nachzuweisen.

Folgende Parameter wurden statistisch ausgewertet: Alkoholkonsum (g/die), Druck in der V. portae und V. hepatica (mm Hg), Gamma-Globuline (rel.%), GOT, GPT, GLDH, Gamma-GT, alkalische Phosphatase (mU/ml) und Bilirubin i.S. (mg/100 ml).

Ein Patient wurde im Abstand von 5 Jahren zweimal transhepatisch manometriert, so daß insgesamt 16 Untersuchungen auszuwerten waren. Daraus wurden jeweils zwei gleich große Gruppen gebildet.

In den beiden ersten Gruppen diente der Alkoholkonsum als Unterscheidungsmerkmal: 8 Fälle mit weniger und 8 Fälle mit mehr als 50 g Alkohol /die. Hierbei blieb der histologische Befund (Fibrosierungsgrad) unberücksichtigt.

Der Unterschied im Alkoholverbrauch zwischen der Gruppe I (Alkoholkonsum < 50 g /die) und der Gruppe II (Alkoholkonsum > 50 g /die) war statistisch hochsignifikant ($\bar{x}_1$ 33,1 g/die $\pm$ 11,0; $\bar{x}_2$ 90,0 g/die $\pm$ 32,4; t-Test für heterogene Varianzen: $p < 0,01$). Trotzdem konnte bezüglich der Druckwerte in der V. portae und V. hepatica und der genannten klinisch-chemischen Parameter kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Es ist zu folgern, daß die Höhe des Alkoholkonsum keinen direkten Einfluß auf die Druckwerte in der Pfortader und Lebervene ausübt, jedoch einen indirekten auf dem Wege der zunehmenden Fibrosierung (62).

In zwei anderen Gruppen wurde die Unterteilung nach dem histologisch ausgewerteten Entwicklungsstadium (Fibrosierungsgrad) vorgenommen: 8 Fälle mit geringerer oder stärkerer Fibrose bei erhaltener Läppchenarchitektur und 8 Fälle mit Umbau bis zur kompletten alkoholischen Leberzirrhose. Hierbei blieb die Höhe des Alkoholkonsum als Unterscheidungsmerkmal unberücksichtigt.

In den Gruppen "Fibrose bei erhaltener Lappchenarchitektur" gegen "Umbau bis zur Leberzirrhose" ergab sich ein signifikanter Unterschied im Alkoholkonsum ($\bar{x}_1 = 41,9 \text{ g/die} \pm 22,2$; $\bar{x}_2 = 81,3 \text{ g/die} \pm 40,5$; t-Test fur homogene Varianzen: $p < 0,05$). Signifikant verschieden waren auch die Druckwerte in der V. portae ($\bar{x}_1 = 15,4 \text{ mm Hg} \pm 3,9$; $\bar{x}_2 = 20,4 \text{ mm Hg} \pm 3,1$; t-Test fur homogene Varianzen: $p < 0,05$) sowie in der V. hepatica ($\bar{x}_1 = 10,9 \text{ mm Hg} \pm 0,7$; $\bar{x}_2 = 15,8 \text{ mm Hg} \pm 3,4$; t-Test fur heterogene Varianzen $p < 0,05$).

Die klinisch-chemischen Parameter (Gamma-Globuline, GOT, GPT, GLDH, alkalische Phosphatase, Bilirubin i.S.) zeigten hingegen keinen Unterschied zwischen den Gruppen "Fibrose bei erhaltener Lappchenarchitektur" (Tabelle 2) und "Umbau bis zur Leberzirrhose" (Tabelle 3).

Die Signifikanz wurde mit dem t-Test fur homogene Varianzen bzw. mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test fur zwei Stichproben gepruft.

chronisch	Patient	Alkohol g/die	V.portae mm Hg	V.hepat. mm Hg	γ -glob. rel %	OT mU	PT mU	GLDH mU	γ GT mU	AP mU	Bili mg%
	1	20	14,5	-	-	-	-	-	97	-	0,39
	2	55	16,5	11,5	17	54	67	2,3	59	131	1,02
	3	25	19,6	10,3	18	81	126	22,6	176	112	0,80
	4	30	16,6	11,8	13	11	13	-	21	145	0,96
	5	20	14,0	10,8	14	10	9	5,7	50	165	0,61
	6	75	20,0	-	18	23	67	6,8	26	73	0,83
	7	70	15,0	10,3	18	8	9	-	-	30	0,80
	8	40	7,6	-	16	58	76	33,0	113	234	0,77
Anzahl	8	8	8	5	7	7	7	5	7	7	8
Mittelwert	41,9	15,4	10,9	16,3	35	52,4	14,1	77,4	127,1	0,77	
Streuung	22,2	3,9	0,7	2,1	29,1	44,2	13,2	55,2	65,6	0,20	

Tab. 2 Alkoholverbrauch, Druckwerte und
klinisch-chemische Parameter in
der Gruppe "Geringe oder starke
Fibrose bei erhaltener Lppchen-
architektur" (n = 8).

Umbau und Zirrhose	Patient	Alkohol g/die	V.portae mmHg	V.hepat. mmHg	γ-glob. rel%	OT mU	PT mU	GLDH mU	γGT mU	AP mU	Bili mg%
	1	40	24,3	16,3	20	86	59	17,3	109	133	0,63
	2	40	17,3	9,0	22	11	9	4,2	45	140	0,15
	3	100	23,3	-	22	54	67	-	1180	-	-
	4	70	15,6	-	14	27	54	11,7	148	305	0,67
	5	50	20,0	18,0	34	157	85	12,5	950	442	1,84
	6	100	20,5	17,5	18	20	47	9,8	37	128	0,58
	7	90	18,9	15,8	13	9	9	2,3	16	99	0,96
	8	160	23,6	18,0	32	24	21	3,0	176	716	1,25
Anzahl	8	8	6	8	8	8	8	7	8	7	7
Mittelwert	81,3	20,4	15,8	21,9	48,5	43,9	8,8	332,6	280,4	0,87	
Streuung	40,5	3,1	3,4	7,6	50,8	28,1	5,8	459,5	228,8	0,55	

Tab. 3 Alkoholverbrauch, Druckwerte und
klinisch-chemische Parameter in
der Gruppe "Umbau bis zur komplet-
ten Leberzirrhose" (n = 8).

Die Prüfung der Frage, ob der tägliche Alkoholverbrauch mit dem Druckanstieg in der Pfortader und der V. hepatica korreliert, ergab ein signifikantes Ergebnis. Die Schätzung des Korrelationskoeffizienten für die V. portae ergab einen linearen Zusammenhang mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. Die Gleichung der Regressionsgeraden betrug $y = 0,06003 x + 14,31$ (Abb. 2).

Vergleich des Drucks in der V. portae mit dem täglichen Alkoholverbrauch (n=15)

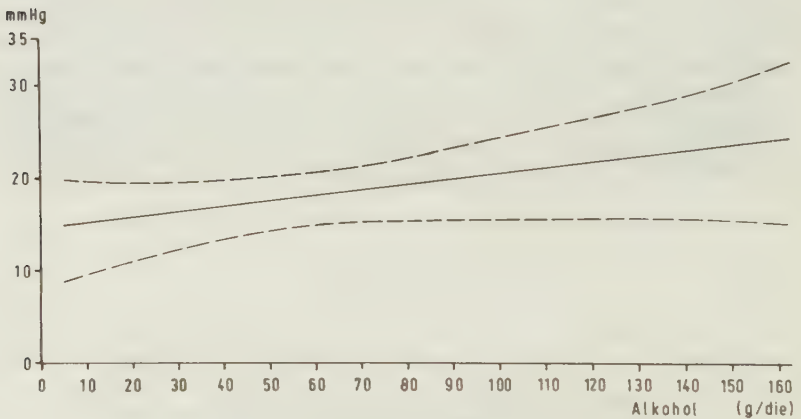


Abb. 2 Vergleich der Druckwerte in der V. portae mit dem täglichen Alkoholverbrauch (n = 15).
(Gleichung der Regressionsgeraden $y = 0,06003 x + 14,31$).

Auch bei der *V. hepatica* wurde der tägliche Alkoholverbrauch mit der steigenden Druckerhöhung korreliert, es ergab sich jedoch kein linearer Zusammenhang ($n = 11$).

Die Regressionsanalyse (a ungleich Null) ergab die Gleichung der Regressionsgeraden: $y = 0,04503 x + 12,19$ (Abb. 3).

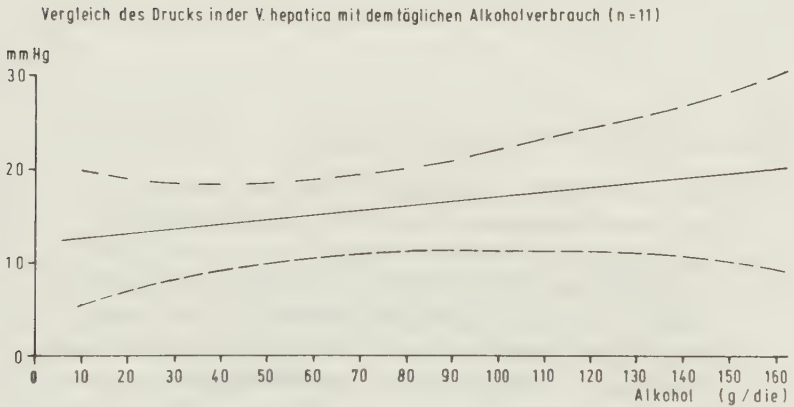


Abb. 3 Vergleich der Druckwerte in der *V. hepatica* mit dem täglichen Alkoholverbrauch ($n = 11$);
(Gleichung der Regressionsgeraden $y = 0,04503 x + 12,19$).

Daraus geht hervor, daß einerseits die Druckerhöhung in der prä- (V. portae) und postterminalen (V. hepatica) hepatischen Strombahn vom Fibrosierungsgrad bzw. Umbau des Lebergewebes abhängt. Andererseits ist ein Zusammenhang zwischen Entwicklungsstadium der alkoholtoxischen chronischen Lebererkrankung und Alkoholkonsum /die zu postulieren, der sich für die V. portae signifikant mit einem linearen Druckanstieg auswirkt. Die zunächst überwiegend im Läppchenzentrum lokalisierten Alkoholschäden sind teilweise oder ganz reversibel, sobald eine Alkoholabstinenz eingehalten wird (49,115,21).

3.4.2. Alkoholinduzierte Leberzirrhosen

Bei 40 Patienten (37 Männer, 3 Frauen) mit einem mittleren Lebensalter von 44,2 Jahren (Standardabweichung $\pm 7,7$ Jahre) führten wir die LTM durch. Die Selektion erfolgte nach strengen Kriterien nach einem lang dauernden Alkoholabusus (15 - 40 Jahre) mit dem täglichen Verbrauch zwischen 60 und 420 Gramm. Histologisch lag stets ein kompletter zirrhotischer Umbau vor. Andere Ursachen einer Leberzirrhose (hepatitische, biliäre, kryptogenetische und Speicherprozesse) konnten mit genügender Sicherheit eliminiert werden.

Die Druckwerte in der V. portae in Abhängigkeit vom täglichen Alkoholkonsum zeigt Abb. 4. Der Mittelwert liegt bei 24,2 mm Hg. Der lineare Anstieg des Pfortaderdrucks mit zunehmender Alkoholmenge ist leicht zu ersehen. Die Schätzung des Korrelationskoeffizienten für die V. portae ergab einen linearen Zusammenhang mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautete $y = 0,039x + 19,6$.

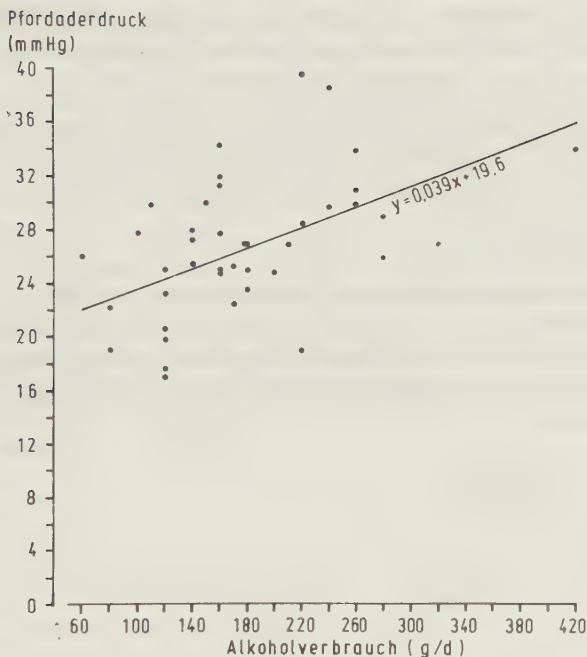


Abb. 4 Alkoholische Leberzirrhosen: Druck in der V. portae in Abhängigkeit vom täglichen Alkoholverbrauch (n = 40). (Gleichung der Regressionsgeraden $y = 0,039 x + 19,6$).

Betrachtet man gesondert die im Untersuchungszeitraum (1.7.1975 bis 31.3.1978) aufgetretenen Todesfälle oder lebensbedrohlichen Komplikationen, sind 4 Todesfälle und drei beherrschbare Ösophagusvarizenblutungen zu verzeichnen.

Das fatale Ereignis begann stets mit einer schweren Blutung und endete innerhalb weniger Tage im Koma oder nach einer Shuntoperation, die kaum noch Chancen hatte.

Von einer Ausnahme abgesehen (23,2 mm Hg), ereigneten sich die Todesfälle bei Portaldruckwerten zwischen 34,0 und 38,8 mm Hg. Die außerdem registrierten drei Varizenblutungen traten bei Pfortaderdrucken zwischen 27,0 und 32,0 mm Hg auf.

Die Druckmessungen in der V. hepatica, ebenfalls in Abhängigkeit vom täglichen Alkoholverbrauch, zeigt Abb. 5. Sie ergaben keine zusätzlichen Informationen. Der Mittelwert lag bei 13,7 mm Hg. Infolge der großen Streubreite gelang es nicht, einen Korrelationskoeffizienten zu ermitteln.

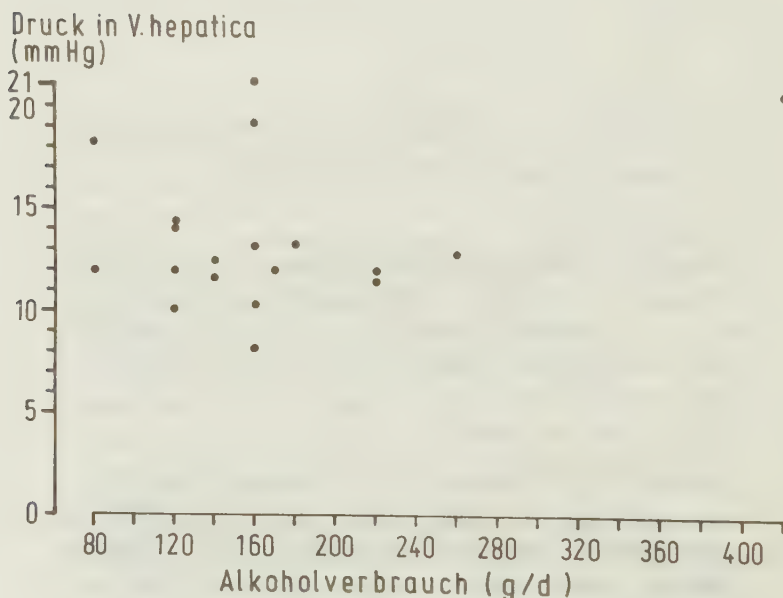


Abb. 5 Alkoholische Leberzirrhosen: Vergleich der Drucke in der V. hepatica mit dem täglichen Alkoholkonsum (n = 19). Kein linearer Zusammenhang.

Die Beurteilung von 15 klinisch-chemischen Parametern ergab einige interessante, wenn auch für eine Blutungsvorhersage nicht sicher verwendbare Konstellationen.

Beurteilt wurden folgende Parameter: Bilirubin, Prothrombin, Harnsäure, Triglyceride, IgG, IgA, Gamma-Globuline, alpha 1-Fetoprotein.

Enzyme: GOT, GPT, Gamma-GT, GLDH, alkalische Phosphatase, LAP, Cholinesterase (Tabelle 4).

Hervorzuheben ist die Neigung des Alkohols zur Induktion einer Cholestase (88,58,115,21). Die Cholestase-anzeigenden Enzyme waren ausnahmslos pathologisch verändert: Mittelwert der Gamma-GT 124 mU/ml, Mittelwert der alkalischen Phosphatase 206 mU/ml, Mittelwert der LAP 22 mU/ml.

KLINISCH - CHEMISCHE PARAMETER I

	GOT mU/ml	GPT mU/ml	Gamma-GT mU/ml	GLDH mU/ml	alk. Phosphatase mU/ml	LAP mU/ml	Cholinesterase mU/ml
Mittelwert	27.0	20.0	123.5	3.95	206.2	22.37	1520.0
Streuungsmaße	17/50	11/34	40/596	1.9/18.8	$\pm$ 100.7	$\pm$ 8.94	1010/2575
Fallzahl	41	41	40	40	39	26	38

Tab. 4 Alkoholische Leberzirrhosen: Konstellation von 7 Serum-Enzymen.

Außerdem fielen die Erhöhung des Bilirubin (Median 1,86, unteres Dezil 0,64, oberes Dezil 4,90 mg%), der Gamma-Globuline (Mittelwert $27,2 \pm 5,3$ rel.%), des Immunglobulin G (Mittelwert 2103 ± 706 mg%), des Immunglobulin A (Mittelwert 368 ± 66 mg%) sowie die Erniedrigung des Prothrombin auf (Mittelwert 66 ± 22 %).

Triglyceride, Harnsäure und alpha 1-Fetoprotein blieben im Normbereich (Tab. 5).

KLINISCH - CHEMISCHE PARAMETER II

	Bilirubin mg%	Prothrombin %	Harnsäure mg%	Triglyceride mg%	Alpha 1-Fetoprotein ng/ml	IgG mg%	IgA mg%	Gamma-Globuline rel. %
Mittelwert	1.855	66.2	3.980	101.0	1.02	2103.1	368.1	27.2
Streuungsmaße	64/4.90	+ 22.0	2.42/5.10	79/189	0/10.68	- 705.6	+ 65.5	+ 5.3
Fallzahl	40	40	39	40	6	30	30	41

Tab. 5 Alkoholische Leberzirrhosen: Klinisch-chemische Parameter.

3.4.3. Chronische Hepatitis

Die chronische Hepatitis (CH) als Vorläufer der hepatischen Leberzirrhose, die unter allen bekannten Zirrhoseformen die schlechteste Prognose hat, muß unser besonderes Interesse beanspruchen. Seitdem eine Reihe von infektiösen, toxischen und metabolischen Prozessen von dem Syndrom der CH im engeren Sinne abgetrennt werden konnten, engt sich die Ätiologie immer mehr auf virusinduzierte, autoimmunologische und kryptogenetische Formen ein (55,10, 11,24,57,22).

Die LTM wurde bei 23 Patienten mit histologisch gesicherter CH durchgeführt.

- Gruppe I : Chronisch-persistierende Hepatitis
(n = 4);
2 Frauen, 2 Männer im Alter zwischen
27 und 54 Jahren; in der Vorgeschichte
dreimal eine ikterische, einmal eine
anikterische Hepatitis bekannt; Zeit-
dauer 1 1/2 - 4 Jahre.
- Gruppe II : Chronisch-aggressive Hepatitis mit mäßi-
ger Fibrose (n = 4);
3 Männer, 1 Frau im Alter zwischen 42
und 54 Jahren; ikterische Hepatitiden
in der Vorgeschichte zwischen 1 und 3
Jahren viermal bekannt;
- Gruppe III : Chronisch-aggressive Hepatitis mit star-
kem Umbau bis zur Zirrhose (n = 15);
9 Männer, 6 Frauen im Alter zwischen
24 und 65 Jahren; ikterische Hepatitiden
und Transfusionen in der Vorgeschichte
neunmal bekannt, Zeitintervall zwischen
1 und 10 Jahren.

Die Auswertung der manometrischen und klinisch-chemischen
Befunde ergab folgende Mittelwerte:

- Gruppe I : Druck in der V. portae (n = 4): Mittel-
wert 17,7 mm Hg;
Druck in der V. hepatica (n = 4): Mittel-
wert 12,3 mm Hg; (Abb. 6).
Mittelwerte der klinisch-chemischen Para-
meter:
Bilirubin 0,67 mg%; GOT 16 mU/ml; GPT 22
mU/ml; GLDH 2,0 mU/ml; alkalische Phos-
phatase 105 mU/ml; Cholinesterase 3 275
mU/ml; Gesamt-Eiweiß 6,89 g%; Gamma-Globu-
line 18 rel.%; IgG 1 548 mg%; Thrombozyten
189 000/mm³; HBs-Antigen (RIA) einmal po-
sitiv, dreimal negativ.

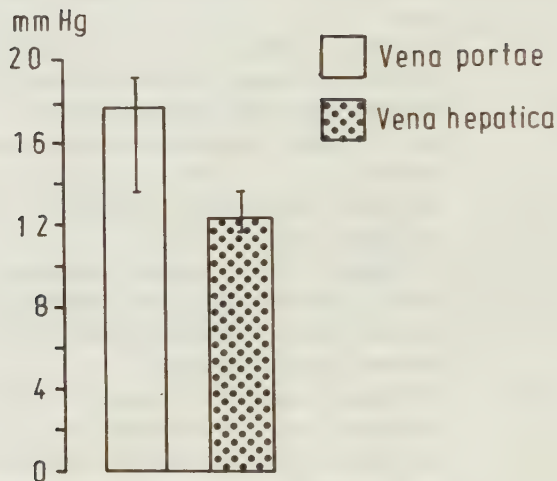


Abb. 6 Druckwerte in der V. portae und V. hepatica bei chronisch-persistierender Hepatitis (n = 4).

Gruppe II : Druck in der V. portae (n = 4): Mittelwert: 17,7 mm Hg;
Druck in der V. hepatica (n = 3): Mittelwert 13,8 mm Hg; (Abb. 7).
Mittelwerte der klinisch-chemischen Parameter:
Bilirubin 0,90 mg%; GOT 38 mU/ml; GPT 71 mU/ml; Gamma-GT 40 mU/ml; alkalische Phosphatase 134 mU/ml; Cholinesterase 2 810 mU/ml; Prothrombin 99 %; Thrombozyten 216 000/mm³; IgG 1 660 mg%; Nüchternblutzucker 85 mg% (viermal subklinischer Diabetes mellitus).

HBs-Antigen (RIA) zweimal positiv, zweimal negativ.

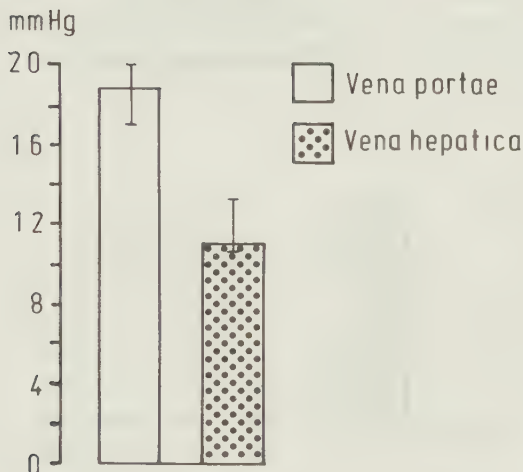


Abb. 7 Druckwerte in der V. portae und V. hepatica bei chronisch-aggressiver Hepatitis mit mäßiger Fibrose (n = 4).

Gruppe III : Druck in der V. portae (n = 15): Mittelwert 19,9 mm Hg;
Druck in der V. hepatica (n = 7): Mittelwert 11,8 mm Hg (Abb. 8).
Mittelwerte der klinisch-chemischen Befunde:
Bilirubin 0,95 mg%; GOT 57 mU/ml; GPT 62 mU/ml; Gamma-GT 44 mU/ml; alkalische Phosphatase 128 mU/ml; Cholinesterase 2 390 mU/ml; Prothrombin 88 %; Thrombozyten 157 000/mm³; IgG 2 030 mg%; Nüchternblutzucker 103 mg% (zweimal manifester, dreimal subklinischer Diabetes mellitus).

HBs-Antigen (RIA) siebenmal positiv, achtmal negativ.

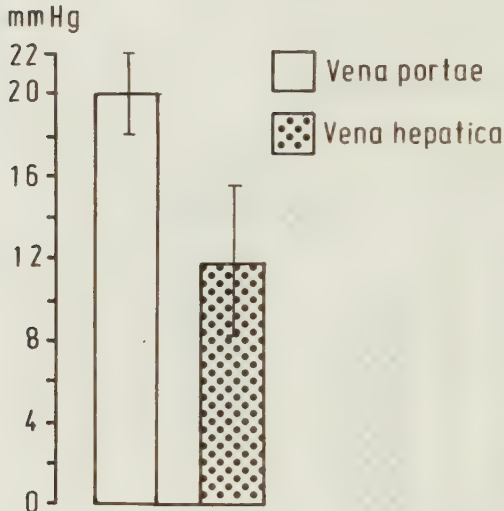


Abb. 8 Druckwerte in der V. portae (n = 15) und V. hepatica (n = 7) bei chronisch-aggressiver Hepatitis mit starkem Umbau bis zur Zirrhose.

Die statistischen Erhebungen ergaben beim Druckvergleich zwischen den drei Gruppen sowohl bei der V. portae als auch bei der V. hepatica (Kruskal-Wallis-Test) keinen signifikanten Unterschied. Auch der Vergleich von 9 klinisch-chemischen Parametern brachte kein anderes Ergebnis (GOT, GPT, Gamma-GT, AP, Cholinesterase, Prothrombin, IgG, Thrombozyten, Blutzucker). Lediglich für Bilirubin ließ sich im Kolmogoroff-Smirnow-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen I (chronisch-persistierende Hepatitis) und III (chronisch-aggressive Hepatitis mit starkem Umbau) sichern, nicht jedoch zwischen den Gruppen I und II sowie II und III.

Die Untersuchungen zeigen, daß bei den verschiedenen Formen der CH die oberen Grenzwerte für den Pfortaderdruck bereits weit überschritten werden. Dies trifft auch - wenngleich nur an einem kleinen Kollektiv - für die chronisch-persistierende Hepatitis zu, deren Umschlag in die aggressive Variante in 10 % der Fälle zu beobachten ist (113, 108).

3.4.4. Hepatitische Leberzirrhosen

Seit der Entdeckung des HBs-Antigens ist die Abtrennung hepatitischer Leberzirrhosen aus der großen Gruppe der kryptogenetischen Zirrhosen für die Folgezustände der Hepatitis B möglich geworden. Der Anteil der kryptogenetischen Zirrhosen verringerte sich dadurch auf 25 - 30 % der Gesamtzahl von Zirrhosen, in derselben Größenordnung liegt schätzungsweise die Häufigkeit hepatitischer Zirrhosen, wobei die Bedeutung der Non A- Non B-Hepatitis noch nicht feststeht (60).

Bei 42 Patienten (36 Männer, 6 Frauen) führten wir die LTM durch. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 44,4 Jahren, das der Frauen bei 50,0 Jahren. Es handelte sich um ein streng selektiertes Kollektiv mit kompletten und teilweise weiterhin aktiven Leberzirrhosen, bei denen andere Zirrhoseursachen (Alkohol, Medikamente, biliäre oder kryptogenetische Prozesse) mit genügender Sicherheit auszuschließen waren. Die kausale Zuordnung der Zirrhoseentstehung erfolgte durch die radioimmunologische Bestimmung des HBs-Antigens (n = 15), der HBs-Antikörper (n = 2) bzw. durch eine detaillierte Anamnese mit der Angabe von ikterischen Hepatitiden bzw. Bluttransfusionen nach Operationen und Unfällen (n = 25).

Die Druckwerte in der Pfortader ($n = 42$) und in der V. hepatica ($n = 18$) zeigt Abb. 9. Der Mittelwert in der V. portae liegt bei 27,2 mm Hg (untere Vertrauensgrenze 25,9; obere Vertrauensgrenze 28,4 mm Hg), in der V. hepatica bei 14,5 mm Hg (untere Vertrauensgrenze 12,2; obere Vertrauensgrenze 16,7 mm Hg).

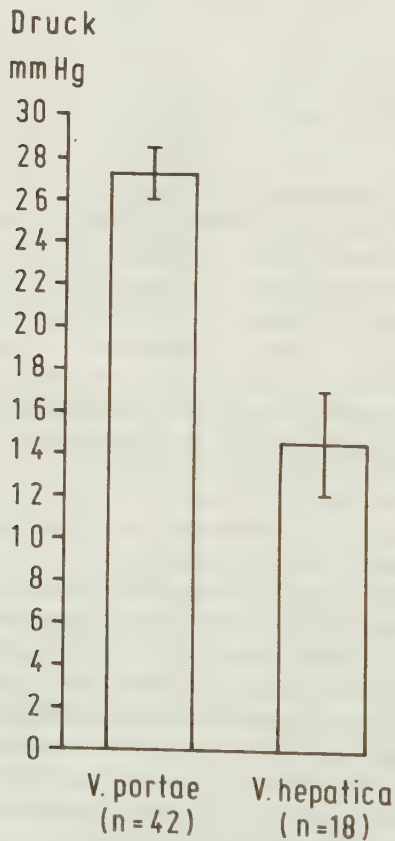


Abb. 9 Hepatitische Leberzirrhosen: Druckwerte in der V. portae und V. hepatica.

Betrachtet man gesondert die im Beobachtungszeitraum (1.7.1975 bis 31.3.1978) aufgetretenen Todesfälle und Blutungen aus Ösophagusvarizen, wird die schlechte Prognose derhepatitischen Zirrhosen im Vergleich zu anderen Zirrhoseursachen ersichtlich. Es traten 6 Todesfälle (fünfmal durch die Kombination von Varizenblutung, Leberkoma und terminalem Nierenversagen, einmal durch Leberausfallskoma allein) und 2 Varizenblutungen ein.

Von einer Ausnahme abgesehen (27,6 mm Hg), traten die zum Tode führenden Blutungen bei Druckwerten in der Pfortader zwischen 29,0 und 32,0 mm Hg auf. Die beiden zu beherrschenden Varizenblutungen ereigneten sich bei Patienten mit gering aktiven, HBs-Antigen-positiven Zirrhosen, deren Druckwerte 2 Wochen bzw. 5 Monate vor der Blutung bei 29,0 bzw. 30,8 mm Hg lagen. Die Zahl präkomatöser Episoden konnte nicht genau ermittelt werden.

Die Beurteilung der klinisch-chemischen Parameter ergab folgende Mittelwerte sowie untere und obere Vertrauensgrenzen:

Bilirubin (n = 34)	:	2,17	mg%	(1,28/4,18)
GOT (n = 41)	:	35	mU/ml	(22/48)
GPT (n = 41)	:	29	mU/ml	(20/35)
AP (n = 37)	:	147	mU/ml	(132/211)
Gamma-GT (n = 39)	:	58	mU/ml	(42/97)
Cholinesterase (n = 30)	:	1846	mU/ml	(1522/2171)
Prothrombin (n = 36)	:	65	%	(57/72)
IgG (n = 25)	:	2325	mg%	(1932/2718)
Albumine (n = 38)	:	48,9	rel.%	(46,6/51,2)

Gamma-Globuline (n = 38) : 31,3 rel.% (28,5/34,1)
alpha 1-Fetoprotein
(n = 11) : Mittelwert 11 ug/ml.

Die Befunde belegen die stark eingeschränkte Syntheseleistung der Leber (Albumin, Prothrombin) und die hohe entzündliche Aktivität und Bindegewebsvermehrung (IgG, Gamma-Globuline). Die Cholestase-anzeigenden Enzyme (alkalische Phosphatase, Gamma-GT) waren vergleichsweise nur wenig oder im Mittelwert nicht erhöht. Bei 11 Probanden ergab der normale Ausfall des alpha 1-Fetoproteins keinen Hinweis auf die Entstehung oder das Vorliegen eines primären Leberzellkarzinoms.

3.4.5. Pigmentzirrhosen (Idiopathische Hämochromatose)

Die erhöhte intestinale Eisenresorption bei idiopathischer Hämochromatose (IH) führt zu einer massiven Eisenüberladung zahlreicher parenchymatöser Organe, unter denen die Leber als obligate Organmanifestation der Krankheit an der Spitze steht. Die Stapelung des Eisens erfolgt in den Hepatozyten, den Kupffer'schen Sternzellen und in den Epithelzellen der kleinen Gallengänge, wobei die letztgenannte Lokalisation als wichtigstes differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber sekundären Eisenspeicherungen ("Hämosiderose") gilt (Abb. 10, Dr. Schwalbach, Elektronenmikroskopische Abteilung der Stoffwechselklinik Bad Mergentheim).

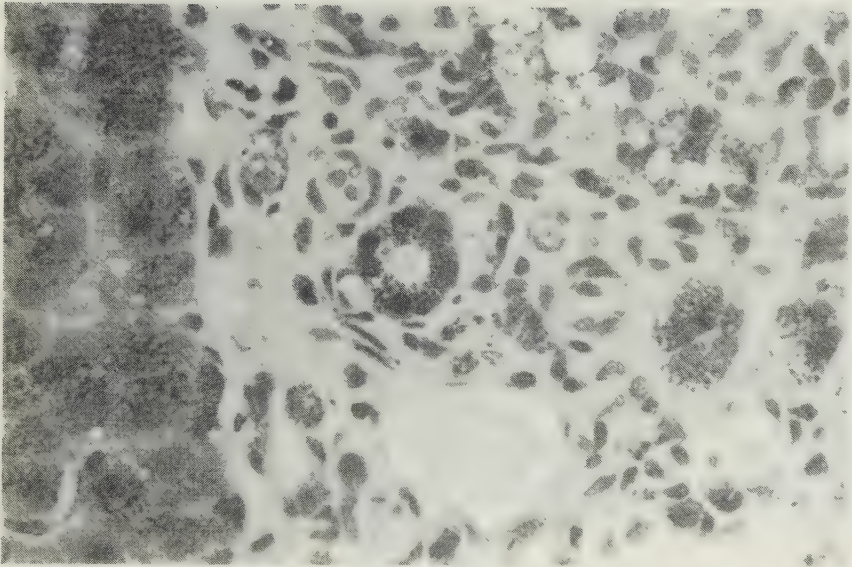


Abb. 10 Idiopathische Hämochromatose. Randzone eines verbreiterten Portalfeldes mit Bindegewebe-Parenchym-Grenze (links). Im Portalfeld nesterförmige Ablagerungen von eisenhaltigem Pigment. In der Bildmitte quer geschnittener Gallengang mit zahlreichen körnigen Eisenpigmenteinlagerungen in den Epithelzellen. HE, Phako, Vergr. 700-fach.

Schließlich resultiert nach vieljährigem Verlauf ein zirrhotischer Umbau mit Ausbildung von Pseudolobuli (Abb. 11, Dr. Schwalbach, Bad Mergentheim).

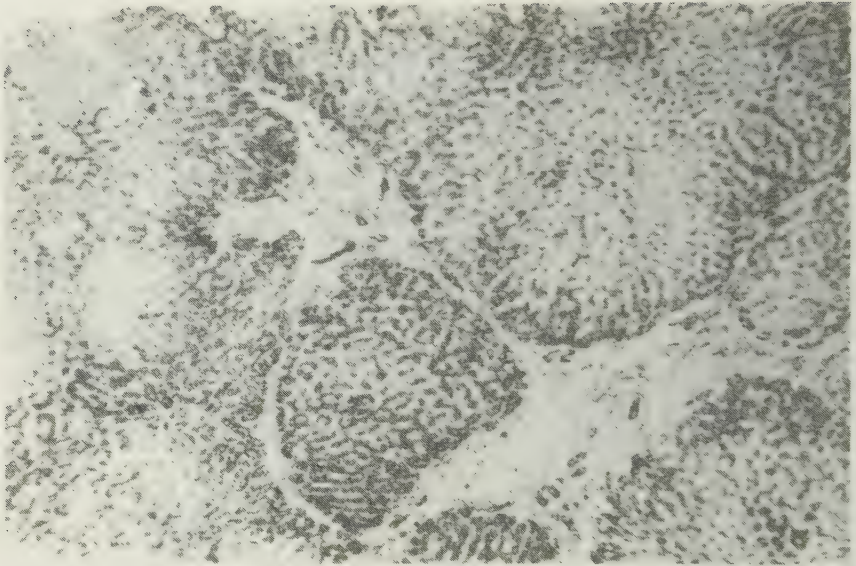


Abb. 11 IH mit Umbau zur Pigmentzirrhose. Parenchymzellplatten mit straßenförmigen Einlagerungen von Eisenpigment. Auch das Epithel der Gallengänge im Bindegewebe zwischen lobulären und pseudolobulären Parenchymzellbezirken ist mit Eisenpigment angefüllt. Berlinerblau. Vergr. 70-fach.

Bei 4 Männern (je zwei 56 bzw. 57 Jahre alt) mit zweifelsfreier Diagnose einer IH führten wir die LTM durch. Die Krankheit war bei einem Patienten bereits seit 10 Jahren bekannt.

Er wurde regelmäßig behandelt und zeigte bei wiederholten bioptischen Kontrollen die langsame Entwicklung zur Pigmentzirrhose (Abb. 10 und 11). Bei den anderen drei Kranken handelte es sich um die Erstdiagnose von weit fortgeschrittenen Hämochromatosen mit mehrfacher Organmanifestation.

Die Druckwerte in der V. portae und V. hepatica zeigt Abb. 12. Der Mittelwert für die Pfortader ($n = 4$) liegt bei 20,0 mm Hg, der Minimalwert beträgt 16,0, der Maximalwert 26,3 mm Hg. Die Drucke in der V. hepatica ($n = 2$) lagen bei 10,0 bzw. 15,0 mm Hg.

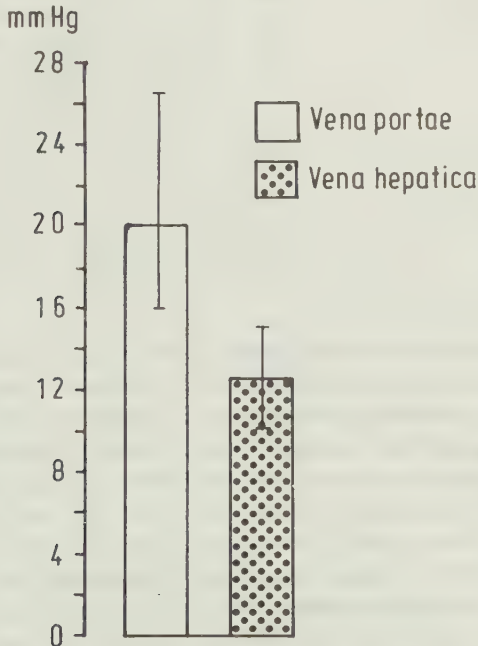


Abb. 12 Idiopathische Hämochromatose: Druckwerte in der V. portae ($n = 4$) und V. hepatica ($n = 2$).

Von den 4 Patienten ist im Beobachtungszeitraum (1.7.1975 bis 31.3.1978) einer an einer Ösophagusvarizenblutung verstorben. Es handelte sich um den Kranken mit den höchsten Druckwerten in der Pfortader (26,3 mm Hg), der neben der fortgeschrittenen Pigmentzirrhose zahlreiche Organbeteiligungen zeigte (Kardiomegalie mit verschiedenen Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Hodenatrophie, Hautverfärbung).

Die statistische Beurteilung der klinisch-chemischen Parameter ergab folgende Mittel-, Minimal- und Maximalwerte:

Bilirubin	:	0,87	mg%	(0,46/1,68)
GOT	:	26	mU/ml	(26/84)
GPT	:	33	mU/ml	(28/63)
Gamma-GT	:	150	mU/ml	(35/223)
AP	:	155	mU/ml	(99/244)
LAP	:	26	mU/ml	(23/28)
Eisen i.S.	:	235	µg/100 ml	(189/252)
LEBK	:	14	µg/100 ml	(11/17)
Desferal-Test	:	13,5	mg/die	(6,12/19,8)
Gesamt-Eiweiß	:	7,06	g/100 ml	(6,63/7,48)
Gamma-Globuline	:	19,3	rel.%	(13,0/31,0)
IgG	:	1604	mg%	(1336/2004)
Färbeindex	:	1,04		(0,95/1,13).

Die Beurteilung der stark pathologischen Laborparameter läßt bereits aus diesen Befunden das Vollbild der idiopathischen (primären) Hämochromatose annehmen: Serumeisenspiegel stets stark erhöht, Desferal-Test stark pathologisch, extrem erniedrigte latente Eisenbindungskapazität (LEBK). Die deutliche Erhöhung der Gamma-GT ist teilweise auf einen zusätzlichen Alkoholabusus zu beziehen. Ein Vergleich dieser Zirrhosegruppe mit anderen bezüglich der Prognose erscheint aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll, da bei rechtzeitigem Therapiebeginn und kontinuierlicher Behandlung die Lebenserwartung nur wenig eingeschränkt ist (123,103,29).

3.4.6. Budd-Chiari-Syndrom und Cirrhose cardiaque bzw.
Stauungsleber

Im Vergleich zu Leberzirrhosen stellt die postsinus-oidale intrahepatische bzw. suprahepatische Blockierung bei Budd-Chiari-Syndrom oder Cirrhose cardiaque ein seltenes, in seinen funktionellen und morphologischen Auswirkungen jedoch schwerwiegendes Krankheitsbild dar. Dem Budd-Chiari-Syndrom liegen zumeist Thrombosen der Lebervenen nach Traumen, bei myeloproliferativen Prozessen (Polyzythämia vera, Osteomyelosklerose u.a.) oder Erkrankungen in der Nachbarschaft (Abszesse, Tumoren, Metastasen der Leber) sowie nach Toxikosen und Einnahme von Ovulationshemmern zugrunde.

Auch eine eigenständige Entzündung der Lebervenen (Endophlebitis hepatica obliterans) führt zu dem funktionellen Bild des Budd-Chiari-Syndroms. THALER (106) legt Wert auf die Unterscheidung zwischen der Endophlebitis hepatica obliterans (CHIARI'sche Krankheit im engeren Sinne, die nur pathologisch-anatomisch diagnostiziert werden kann) und den übrigen Zuständen mit Verlegung der Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom). Die Cirrhose cardiaque (Perikarditis constrictiva, angeborene oder erworbene Falten bzw. Verwachsungen als Ursache der Abflußbehinderung aus den Lebervenen) und die chronische Rechtsherzinsuffizienz aus verschiedener Ursache zeigt ein identisches klinisches und morphologisches Bild. Die ätiologische Zuordnung kann außerordentlich schwierig und auch in tabula nicht immer möglich sein.

Bei 5 Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und Cirrhose cardiaque bzw. Stauungsleber führten wir die LTM durch.

Pat. H.H., 34 Jahre alter Mann.

1976 anlässlich der Operation einer epigastrischen Hernie nach stummer Vorgeschichte Feststellung von Ascites. Intraoperative Leberbiopsie: posthepatischer Block im Sinne eines Budd-Chiari-Syndrom. Lebervenenographie: Verschluss der großen Lebervenenäste, wahrscheinlich thrombotisch. Behandlung mit Streptokinase, Heparin, danach Marcumar. Ein Jahr klinische Beschwerdefreiheit. Danach Kontrolluntersuchung: Laparoskopie: Leberparenchymlähmorrhagien, Leberstauung. Splenoportographie: erhebliche Rückstauung auf das Portalsystem mit Verformungen, Konglomeratbildungen, Abbrüchen und Kaliberschwan- kungen der Gefäße von extremem Ausmaß. Segmentvenographie: Verlegung aller Venen des rechten Leberlappens, Abfluß des Kontrastmittels über drei Bahnen zur linken Hauptvene. Sternalpunktat: Polyzythämie. Bei der Sektion 6 Monate später wurden alle Lebervenen thrombotisch verlegt gefunden.

Pat. K.S., 51-jährige Frau.

1977 schmerzlose allmähliche Zunahme des Leibesumfangs. Laparoskopie: chylöser Ascites, taubeneigroßer Regeneratknoten an der Unterseite des rechten Leberlappens. Splenoportographie: totale Milzvenenthrombose, spontaner splenorenaler Shunt. Segmentportographie: wirres Konglomerat von kleinen und großen Gefäßbahnen. Sternalpunktat und Beckenkammbiopsie: Polyzythämie. Bisheriger Verlauf unter Behandlung mit Radiophosphor und Marcumar befriedigend.

Pat. H.E., 33-jähriger Mann.

1973 Zunahme des Leibesumfangs. Laparoskopie: bernsteinfarbener Ascites, Leber vergrößert, Oberfläche gewellt. Splenoportographie: zahlreiche Gefäßabbrüche, Deformierung der Pfortaderbahnen. Segmentportographie: bizarre Verformung der Pfortadergefäße. Segmentvenographie: Verschluss der Venen des rechten Leberlappens, Abfluß des Kontrastmittels über die Venen des linken Leberlappens.

Behandlung mit Streptokinase, Heparin und Marcumar, 3 Jahre gutes Befinden. 2 Monate ante finem therapieresistenter Ascites. Bei der Sektion thrombotische Verlegung aller Lebervenen. Ätiologie nicht geklärt.

Pat. N.T., 46-jähriger Mann.

1977 Meteorismus, Anschwellen des Leibes. Laparoskopie: bernsteinfarbener Ascites, gewellte Leberoberfläche. Splenoportographie: freie Milzvene, rutenförmiger Verlauf der Pfortadergefäße. Segmentlymphographie: gebündelte Lymphbahnen in Richtung Wirbelsäule. Segmentvenographie: Venen des rechten und linken Leberlappens stark gestaut, rechts mehr als links. Monströse Erweiterung der mittleren Vene des rechten Lappens auf maximal 3,4 cm. Annahme einer persistierenden Membran der V. cava caudalis in Höhe des hepatischen Segments. Histologie (Prof. Altmann, Würzburg): Faservermehrung im periportalen Bereich und in der Umgebung der Zentralvene, Einziehung der Oberfläche (Abb. 13). Stauungshyperämie mit Dilatation der Sinusoide (Abb. 14).

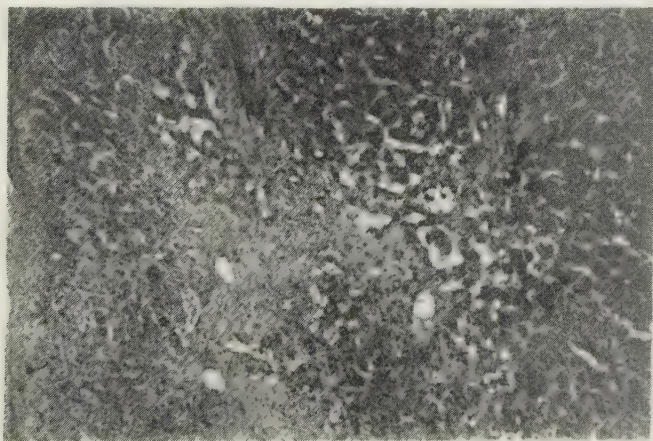


Abb. 13 Cirrhose cardiaque. Faservermehrung im periportalen Bereich und in der Umgebung der Zentralvene. Sinusoide vielfach hyperämisch und ausgeweitet. Oberfläche gewellt und eingezogen (links am Bildrand). Ladewig, Vergr. 80-fach.

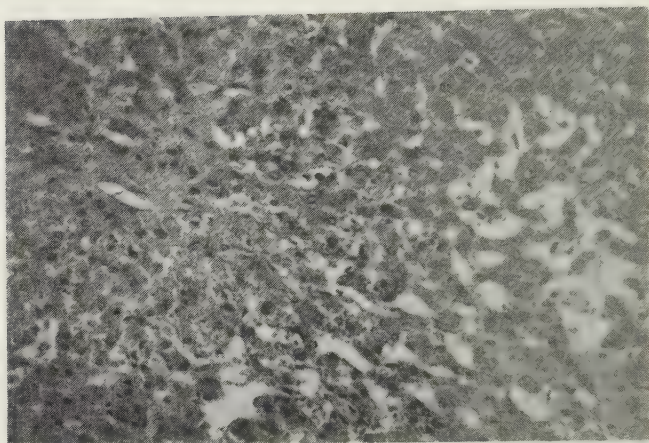


Abb. 14 Cirrhose cardiaque. Stauungshyperämie mit Dilatation der Sinusoide. Ladewig, Vergr. 200-fach.

Rechtsherzkatheter (Med. Univ.-Poliklinik Erlangen): hämodynamisch wirksame, nicht kalzifizierte Perikarditis constrictiva mit stark reduziertem Herz-Zeit-Volumen und deutlich erniedrigtem Herzindex. Operative Entfernung (Chirurg. Univ.-Klinik Erlangen) eines bis 5 mm verdickten Perikards im Bereich der Vorderseitenwand des rechten und linken Herzens und im Bereich der Vorhöfe. Bei der Laparotomie hatte die Leber feinknotige Veränderungen im Sinne einer Cirrhose cardiaque gezeigt. In den folgenden 3 Monaten Normalisierung der Laborbefunde und Verschwinden des Ascites.

Pat. H.Sch., 54-jähriger Mann.

1945 infektiöse Hepatitis. 1945-1949 schwerste Hungerdystrophie und Eiweißmangelmyokardose in Gefangenschaft. Seit 1970 Neigung zu pektanginösen Anfällen, Atemnot, Ascites und Ödemen der unteren Extremitäten.

Laparoskopie 1977: bernsteinfarbener Ascites, gewellte Leberoberfläche mit ausgedehnten weiß-grauen teppichförmigen Fibrinauflagerungen. Splenoportographie: mehrere Gefäßabbrüche 1., 2. und 3. Ordnung. Segmentportographie: Rarefizierung der portalen Strombahn. Segmentvenographie: Nebenäste der linken Lebervene thrombenbedingt verlegt, mittlere Anteile und rechte Lebervene frei. Histologie: chronische Stauungsleber mit Fibrose, extreme herdförmige Hyperämie. EKG: chronisches Cor pulmonale und Hinweise für Rechtsherzhypertrophie. Es handelt sich vermutlich um eine chronische Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz nach Eiweißmangelmyokardose nach Wuhrmann.

Die ermittelten Druckwerte in der Pfortader und in der V. hepatica zeigt Abb. 15. Die Mittel-, Minimal- und Maximalwerte in der V. portae (n = 5) betrugen 24,0, 19,0 bzw. 26,5 mm Hg. Dieselben Druckwerte in der V. hepatica (n = 3) lagen bei 19,0, 13,0 bzw. 22,5 mm Hg.

Die klinisch-chemischen Parameter zeigten folgende Mittel-, Minimal- und Maximalwerte:

Bilirubin (n = 5)	:	1,49	mg%	(0,50/3,36)
GOT (n = 5)	:	27	mU/ml	(14/64)
GPT (n = 5)	:	21	mU/ml	(13/67)
AP (n = 5)	:	225	mU/ml	(185/379)
Gamma-GT (n = 5)	:	84	mU/ml	(38/370)
LAP (n = 4)	:	28	mU/ml	(23/46)
Erythrozyten (n = 3):		6,82	$\cdot 10^6/\mu\text{l}$	Blut (5,61/7,51)
Thrombozyten (n = 5):		238 000	/mm ³	(180 000/298 000)
Leukozyten (n = 5)	:	10 050	/mm ³	(6 920/14 800)
Gesamt-Eiweiß (n = 5)	:	5,95	rel.%	(4,76/7,48)
Gamma-Globuline (n = 5)	:	20,6	rel.%	(12,0/32,0)
IgG (n = 5)	:	1 605	mg%	(1 032/2 368)

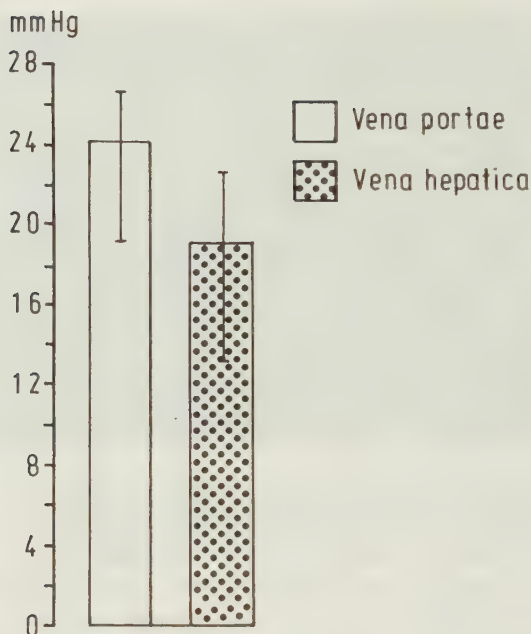


Abb. 15 Budd-Chiari-Syndrom und Cirrhose cardiaque bzw. Stauungsleber. Druckwerte in der V. portae ($n = 5$) und V. hepatica ($n = 3$).

Die Beurteilung ergibt eine gleichsinnige Erhöhung der drei Cholestase-anzeigenden Enzyme (Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Leucinaminopeptidase), so daß neben der Behinderung des Blutflusses aus den Lebervenen auch eine Beeinträchtigung des Gallenflusses anzunehmen ist. Das erniedrigte Gesamt-Eiweiß ist sowohl durch die Abwanderung des Albumin in den Ascites als auch durch ein enterales Eiweißverlust-Syndrom zu erklären (109). Die Erythrozytenzahl im peripheren Blut der beiden Patienten mit gesicherter Polyzythämie lag bei $7,36$ bzw. $7,51 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ Blut.

3.4.7. Weitere Leberkrankheiten

In der letzten Gruppe finden sich 32 Untersuchungen mit der LTM bei Patienten, deren histologische Befunde ätiologisch nicht sicher eingeordnet werden konnten (z.B. Leberzellverfettung, mesenchymale Aktivierung ohne faßbare Ursache) oder deren Leberkrankheit zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer Remissionsphase begriffen war (z.B. protrahiert abklingende akute Hepatitis). Schließlich sind dieser Gruppe einige scharf definierte Krankheitsbilder zugeordnet, bei denen jedoch die geringe Fallzahl einen statistischen Vergleich der Druckwerte verbot (z.B. chronisch destruierende nichteitrig Cholangitis, granulomatöse Hepatitis bei Morbus Bang).

Im einzelnen handelte es sich um folgende histologische Diagnosen bzw. Krankheiten mit den ermittelten Druckwerten in der V. portae und V. hepatica:

Gruppe I : Leberzellverfettung (Tab. 6)

	V. portae (mm Hg)	V. hepatica (mm Hg)
Pat. S.H.	13,5	12,0
Pat. A.S.	14,0	-
Pat. J.B.	15,0	-
Pat. E.B.	14,5	-
Pat. H.v.P.	15,0	12,0
Pat. R.K.	15,0	11,0
Pat. H.R.	15,0	13,5
Pat. S.S.	20,0	-

Tab. 6 Druckwerte in der V. portae (n = 8) und V. hepatica (n = 4) bei histologisch nachgewiesener Leberzellverfettung mit unsicherer Ätiologie.

Gruppe II : Geringe bis stärkere Mesenchymaktivierung mit z.T. bekannter Ursache (Tab. 7)

	V. portae (mm Hg)	V. hepatica (mm Hg)
Pat. K.Sch. (chronische Pankreatitis)	15,0	-
Pat. F.W. (Analgetikaabusus)	22,0	20,0
Pat. H.M. (Ätiologie unbekannt)	13,0	-
Pat. C.L. (Ätiologie unbekannt)	19,6	-
Pat. K.K. (Ätiologie unbekannt)	15,0	11,0
Pat. A.W. (Zust. nach Cholezystektomie)	15,0	9,0
Pat. W.O. (chron. kalzif. Pankreatitis)	17,0	-
Pat. G.K. (Zust. nach Cholezystektomie)	18,5	-
Pat. F.L. (chron. Cholezystitis)	18,5	-

Tab. 7 Druckwerte in der V. portae (n = 9) und V. hepatica (n = 3) bei geringer bis mäßiger Mesenchymaktivierung verschiedener, z.T. unbekannter Ätiologie.

Gruppe III : Sonstige Leberkrankheiten (Tab. 8).

	V. portae (mm Hg)	V. hepatica (mm Hg)
Prolongiert abklingende		
akute Hepatitis		
Pat. A.E.	16,0	10,0
Pat. S.K.	20,0	-
Pat. E.P.	13,0	-
Zustand nach akuter		
Hepatitis (inaktiv)		
Pat. G.R.	14,5	-
Pat. Z.L.	16,0	12,0
Pat. E.S.	17,0	10,0
Chronisch destruierende		
nichteitrige Cholangitis		
Pat. G.K.	13,5	10,0
Pat. M.M.	14,0	9,0
primär biliäre Zirrhose		
Pat. F.G.	17,0	12,5
sekundär biliäre Zirrhose		
Pat. E.K.	15,5	-
Fettleber		
Pat. G.K.	19,5	13,0
Morbus Boeck, Stadium II		
Pat. H.A.	20,5	15,5
Granulomatöse Hepatitis		
bei Morbus Bang		
Pat. G.R. (Tierarzt)	17,0	13,5
Ruhende chron.-aggressive		
Hepatitis		
Pat. G.M.	13,0	17,0
stark vaskularisierter Tumor		
(Hämangiom oder Neurinom)		
Pat. S.P.	22,0	-

Tab. 8 Druckwerte in der V. portae und V. hepatica bei verschiedenen Leberkrankheiten.

In der Gruppe mit histologisch nachgewiesener Leberzellverfettung lagen, von einer Ausnahme abgesehen (20,0 mm Hg), die Drucke in der Pfortader an der oberen Grenze der Norm, in der V. hepatica deutlich darüber (11,0 bis 13,5 mm Hg). Bei histologisch nachgewiesener geringer oder stärkerer Mesenchymaktivierung mit bekannter oder unbekannter Ätiologie überstiegen die Drucke in der Pfortader fast immer die obere Normgrenze. Wegen der geringen Fallzahl und großen Streubreite sind die Druckwerte in der V. hepatica nicht sicher zu beurteilen. Schließlich sind in der letzten Gruppe wohldefinierte Krankheitsbilder zusammengestellt, die zu verschiedenen intrahepatischen Blockierungen führen.

4. Diskussion

4.1. Physiologie und Pathophysiologie der Leberdurchblutung

Die nahezu gleichmäßige Durchblutung der Leber wird durch die V. portae (Anteil rund 70 %) und durch die A. hepatica (Anteil zirka 30 %) bewirkt. Die A. hepatica entstammt dem Truncus coeliacus. Das Quellgebiet der Pfortader liegt im Splanchnikusbereich (Dünndarm, Ileocecum, Colon ascendens, Colon transversum), in der Milz, im Magen und im Pankreas. Da das Splanchnikusgebiet in die Regulation des großen Kreislaufs einbezogen ist, benötigt die Leber zur Aufrechterhaltung einer konstanten Durchblutung eine Autoregulation. Zu diesem Zweck verfügt sie über zwei wirksame Mechanismen, nämlich die Mehrdurchblutung der A. hepatica (bis maximal 70 % der Gesamtdurchblutung) und die Erhöhung der O₂-Extraktion durch die Hepatozyten (bis maximal fast 100 %) (7,54).

Beide Mechanismen bewirken, daß auch die kranke Leber bis zu ihrer Erschöpfung die metabolischen Aufgaben erfüllt und daß der Ausfall von Partialfunktionen sehr oft erst in Spätstadien beginnt. Die stoffwechselaktive mikrozirkulatorische Zone 1 nach RAPPAPORT (78), in der u.a. der KREBS-HENSELEIT-Zyklus abläuft, ist somit in der Regel vor einer arteriellen Mängeldurchblutung geschützt.

Der beträchtliche Druckunterschied zwischen der präsinusoidalen Strombahn (A. hepatica, V. portae) und dem postsinusoidalen (venösen) Niederdruckgebiet wird in den Sinusoiden ausgeglichen. Der Wechsel im Einstrom von arteriellem und portalem Blut in die Sinusoide wird durch Sphinkteren vor der Einmündung der intralobulären Arteriolen in die Sinusoide bewirkt (20). In den präsinusoidalen Endverzweigungen der Pfortaderäste wurden elastische muskuläre Klappen nachgewiesen, denen wahrscheinlich dieselbe Pförtnerfunktion wie in den Arteriolen zukommt (20). Änderungen der Leberdurchblutung können außerdem durch die große Variationsbreite des sinusoidalen Gefäßbettes abgefangen werden (Durchmesser 5 bis 15 μ m). Der Druckgradient zwischen der prä- und postsinusoidalen Strombahn leitet in der gesunden Leber den Blutfluß in Richtung der Lebervene. Kommt es infolge verschiedener pathologischer Prozesse zu einer Störung der Läppchenarchitektur mit Ausbildung von Bindegewebssepten, treten tiefgreifende Änderungen der Hämodynamik ein. Die wohlausgewogene Mischung von arteriellem und venösem Blut in der gesunden Leber wird schließlich von einer druckpassiven Vermischung beider Kreislaufsysteme abgelöst. Über die Septen kommen intrahepatische Gefäßinteraktionen in Gang, die von POPPER, ELIAS und PETTY (75) an Injektionspräparaten von zirrhotischen Lebern in Gestalt von portovenösen und arterio-portalen Kurzschlüssen nachgewiesen werden konnten. Die Abnahme der portalen Durchströmung durch Ableitung des Blutes über portovenöse Anastomosen wird teilweise durch die arterielle Mehrdurchblutung und arterio-portale Kurzschlüsse kompensiert, so daß auch bei der zirrhotischen Leber die Gesamtdurchblutung (Mittelwert 1 500 ml/min.) erhalten bleibt.

Versuche, die Messung der Leberdurchblutung für die Indikation und Prognose der Shunt-Operation heranzuziehen, sind an diesen Kurzschlüssen bislang gescheitert. Die Anastomosen sind intra vitam szintigraphisch am einfachsten nachweisbar (105). Die intrahepatischen Durchblutungsänderungen wirken sich auf den großen Kreislauf durch Zunahme des Herz-Zeit-Volumens und Hämodilatation aus (53). Der regellose Umbau der Leberarchitektur führt zu einer konstanten Erhöhung und zu einem zunehmenden Anstieg des Pfortaderdrucks. Der Druck in der V. portae ist bereits beim Lebergesunden Schwankungen unterworfen, die auf Durchblutungsänderungen (z.B. im Splanchnikusbereich), Lagewechsel oder Betätigung der Bauchpresse zurückzuführen sind. Die Druckschwankungen können bei chronischen Umbauprozessen noch größer werden, insbesondere wenn arterio-portale Kurzschlüsse konstant durch Zufluß arteriellen Blutes den Druck in der Pfortader erhöhen. Da der arterielle und portale Durchströmungsanteil der Leber bisher nicht getrennt bestimmt werden kann, sind diese Gefäßinteraktionen bei der Interpretation von Druckwerten besonders zu bedenken.

4.2. Prognose chronischer Leberkrankheiten des Erwachsenen

Im Vergleich zu chronischen Leberkrankheiten spielen quoad vitam akute Lebererkrankungen eine verschwindend geringe Rolle. Fulminante Virushepatitiden bis zum Leberzerfallskoma kommen nur selten vor, ihre Letalität ist weiterhin sehr hoch. Gewerbliche Intoxikationen (CCl_4) und Pilzvergiftungen mit tödlichem Ausgang sind gleichfalls nicht häufig. Die Prognose der akuten Virushepatitis ist in der Regel gut, weniger als 5 % gehen in chronische Verlaufsformen über. Die Prognose der von KALK (39) zuerst beschriebenen chronischen Hepatitis (CH) ist unterschiedlich zu beurteilen, da es sich nicht um ein ätiologisch einheitliches Syndrom handelt.

Als Verständigungsgrundlage mit morphologischem Fundament hat sich die Einteilung in chronisch-persistierende Hepatitis (CPH) und chronisch-aggressive Hepatitis (CAH) bewährt, wobei die letztgenannte Form mit milder oder starker entzündlicher Aktivität verlaufen kann (32). Bei stärkerer Betonung autoimmunologischer (10), virologischer (55) und immunhistologischer Parameter (11) ist eine wesentliche Bereicherung der morphologischen Grundlage im Hinblick auf Diagnose und Therapie oft möglich. Die uneinheitliche Ätiologie, deren wichtigste Momente gegenwärtig in autoimmunologischen, virusinduzierten und kryptogenetischen Ursachen gesehen werden, bedingt die unterschiedlichen Ergebnisse der Langzeitbeobachtung der CH (57).

Die erste kontrollierte Therapiestudie durch COOK, MULLIGAN und SHERLOCK (19) belegte die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei einem Kollektiv von stark aktiver, HBS-Antigen-negativer CAH. Aus einem Prednisolon-behandelten Kollektiv waren im Zeitraum von 6 Jahren 3 von 22 Kranken verstorben, während in einer unbehandelten Kontrollgruppe 17 von 27 nicht mehr am Leben waren. Es ist damit zu rechnen, daß die unbehandelte CAH mit hoher entzündlicher Aktivität innerhalb von 3 bis 5 Jahren etwa bei der Hälfte der Kranken zum Tode führt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch MURRAY-LYON et al. (65) und SOLOWAY et al. (100). Die weitere Fortführung der letztgenannten Therapiestudie durch SCHALM et al. (85) hat ergeben, daß HBS-Antigen-positive Verlaufsformen unter einer Langzeitbehandlung mit Immunsuppressiva jedoch schlechter abschneiden als HBS-Antigen-negative. Diese Beobachtung ist inzwischen mehrfach bestätigt worden (57, 31).

Wie verschieden und oft unvorhersehbar der Verlauf der CH sein kann, zeigen mehrere andere Verlaufsstudien. VIDO et al. (113) zeigten 1969 an einem Kollektiv von 448 Patienten mit endoskopisch-bioptisch gesicherter CH aus den Jahren 1963 - 1968, daß bei 14 % der Übergang in eine Leberzirrhose, bei 35 % eine anzunehmende Heilung in Gestalt einer reaktionslosen Fibrose und bei 51 % eine fortbestehende Aktivität zu registrieren war.

Definitionsverschiedenheiten beeinträchtigen die Vergleichbarkeit der Kollektive. Die schlechteste Prognose wurde der lupoiden Hepatitis zugeschrieben, einer hochaktiven Variante der CAH mit positivem LE-Zell-Phänomen (87). Die im allgemeinen blande verlaufende und schließlich - auch nach vieljährigem Verlauf - ausheilende CPH (25,96) schlug jedoch in 10 % der Fälle in die CAH um.

Die weitere Verfolgung dieser Langzeitbeobachtungen durch WILDHIRT und ORTMANS (122) umfaßte 1976 848 Patienten mit endoskopisch-bioptisch und klinisch-chemisch kontrollierter CH. Ohne Berücksichtigung der Verlaufsform ergab sich in 37 % die Ausheilung im Sinne einer reaktionslosen Fibrose, in 21 % der Übergang in die posthepatitische Leberzirrhose und in 42 % eine fortbestehende Aktivität. Der Übergang in Leberzirrhosen wurde umso häufiger beobachtet, je später die CH erkannt wurde (36,5 % Spätstadien gegenüber 8,4 % der Frühstadien). Schlüsselte man die CH nach den Varianten auf, zeigte sich bei der CPH in 74 % der Fälle innerhalb von 10 Jahren eine weiterbestehende Aktivität. 40 % der CAH heilten mit einer Residualfibrose aus, 22 % gingen in Zirrhosen über, 38 % waren weiter aktiv. Die chronisch-nekrotisierende Form - eine Variante, die der CAH mit starker entzündlicher Aktivität der allgemeinen Nomenklatur nahesteht - ging in 37 % in eine Leberzirrhose über.

Auch THALER et al. (108) beobachtete in 10 % seiner Fälle den Umschlag der CPH in die CAH. Eine Leberzirrhose entwickelte sich bei 23 % der Patienten mit CAH mit milder entzündlicher Aktivität und bei 52 % der Kranken mit hoher entzündlicher Aktivität.

In allen Untersuchungsreihen sind die Ergebnisse bei behandelten Kollektiven günstiger als bei unbehandelten, wodurch die rechtzeitige Diagnosestellung und konsequente Therapiegestaltung hervorgehoben werden (26,40,122).

Die große Dunkelziffer in der Epidemiologie chronischer Leberkrankheiten (38) kommt bei der Prognose der Leberzirrhose zum Ausdruck.

Diese erscheint vom Zeitpunkt der Erstdiagnose abhängig. KUNATH und BECKER (47) berichteten über 464 Patienten aus den Jahren 1956 - 1966, von denen 80 unmittelbar nach der Krankenhausaufnahme an einer Komplikation der bisher unbekannten Leberzirrhose (Ösophagusvarizenblutung oder Koma) verstarben. Die Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv lag nach Diagnosestellung bei 3,3 Jahren, für alle Kranken ohne Shunt-Operation bei 2,9 Jahren. Die mittlere Überlebensdauer nach Shunt-Operation betrug 4,2 Jahre. Zu günstigeren Ergebnissen gelangten ORTMANS und WILDHIET (70), die 114 Patienten mit endoskopisch-biopsisch gesicherter hepatitischer oder kryptogenetischer Leberzirrhose über 15 Jahre kontrollierten, und zwar bei Kranken, die zunächst wegen CH in die Verlaufsstudie aufgenommen wurden. Bei 32,5 % wurde ein Stillstand, bei 41,2 % eine fortbestehende Aktivität angenommen, und 26,3 % verstarben an Komplikationen des Grundleidens (Koma, Varizenblutung, primäres Karzinom, Folgen einer Shunt-Operation). Einige scharf definierte Zirrhosegruppen sind bezüglich ihrer Prognose besser beurteilbar. Als günstig ist die Lebenserwartung, rechtzeitige Diagnosestellung und frühzeitigen Therapiebeginn vorausgesetzt, bei der idiopathischen Hämochromatose (IH) anzusehen (103,29,59). Bei konsequenter Aderlaßbehandlung fand WILLIAMS (123) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90 %, während 1935 ohne diese Behandlung die durchschnittliche Lebenserwartung nur 18 1/2 Monate betrug. Die rechtzeitige konservative Therapie ist auch insofern besonders anzustreben, als die porto-kavale Shunt-Operation bei IH nicht als zweckmäßiger Eingriff anzusehen ist. Aus Untersuchungen von STROHMEYER (102) ist bekannt, daß Gesunde weniger als 10 % einer oral zugeführten Eisendosis resorbieren, Leberkranke 49 % und Patienten mit portokavaler Anastomose 59 %. Folglich wäre in der zirrhotischen Leber bei IH noch mit einer verstärkten Stapelung des Eisens zu rechnen. Eine rechtzeitige Erfassung der IH ist in Zukunft im Rahmen von Familienuntersuchungen (99) mit der HLA-Typisierung zu erwarten.

Die genetischen Faktoren werden rezessiv vererbt und segregieren mit bestimmten Haplotypen, wovon die häufigste Kombination HLA-A 3 und HLA-B 14 ist (99).

Bei Morbus Wilson ist die Prognose ungünstiger, da mit einem Überschreiten des 50. Lebensjahres bisher nicht zu rechnen war. Das Leben dieser Kranken ist neben den Komplikationen der Leberzirrhose durch hämolytische Krisen und die neurologisch-psychiatrische Symptomatik bedroht.

Bei biliären Leberzirrhosen gehört die portale Hypertension zumeist zu den Spätkomplikationen (44,48). Für primär biliäre Leberzirrhosen wird nach 3-17-jähriger Dauer das Leberausfallskoma in der Regel schicksalsbestimmend (97), für sekundär biliäre Zirrhosen sehr oft eitrige Komplikationen (cholangiogene Sepsis). Schwieriger überschaubar ist die Prognose bei alkoholinduzierten Leberzirrhosen, die bei fortgesetztem Alkoholkonsum im Sinne einer körperlichen Abhängigkeit sehr ungünstig ist (72). Nach Aufgabe des Alkoholabusus ist in einem unbekannten, wenngleich sicher hohen Prozentsatz mit einem Stillstand der Leberzirrhose zu rechnen (107). Trotzdem ist dies nicht vorauszusagen, da gelegentlich mit dem Einsetzen von Autoimmunprozessen, u.a. gegen alkoholisches Hyalin, zu rechnen ist (124,71).

Die Prognose der Cirrhose cardiaque ist von der Möglichkeit der kardialen Rekompensation bzw. von der operativen Beseitigung einer Abflußbehinderung (Perikarditis constrictiva, persistierende Membranen u.a.) abhängig, sie ist von seiten der Leber im allgemeinen als gut anzusehen (2). Bei Budd-Chiari-Syndrom bestimmt das Grundleiden die Prognose, die z.B. bei isolierten Thrombosen (posttraumatisch) nicht ungünstig, bei progredienten myeloproliferativen Prozessen (Polyzythämie) mit zunehmenden Thrombosen und Verschluß aller Lebervenen infaust ist.

4.3. Pathogenese des Pfortaderhochdrucks

Alkoholinduzierte Leberschäden weisen bereits frühzeitig eine Behinderung der portalen Strombahn auf. Als Ursache dieser Beobachtung wird nach Untersuchungen von LIEBER (50), POPPER (76) und anderen Autoren angenommen, daß Fettablagerungen, die im Gefolge der Alkoholeinwirkung entstehen, zu einer Behinderung der sinusoidalen Zirkulation führen. Die alkoholischen Leberparenchymschäden laufen vorwiegend in der zentrolobulären Zone ab. Es kommt zur Entwicklung einer Fibrose, Siderose, intra- oder extrazellulären Cholestase und Verfettung geringen oder stärkeren Ausmaßes. Für die Druckerhöhung in der Pfortader wird ausschlaggebend, daß die Ablagerung von alkoholischem Hyalin vorwiegend in der zentrolobulären Zone stattfindet (50). In deren Gefolge entwickelt sich eine perivenöse Fibrosierung - Kollagen Typ I nach POPPER -, die das Lumen der Zentralvenen mehr und mehr einengt und eine intrahepatische postsinusoidale Blockierung initiiert. Die Veränderungen sind weitgehend reversibel, wenn eine Alkoholenthaltsamkeit eingehalten wird (49).

Das Risiko der alkoholischen Leberzirrhose beginnt für Frauen bei 20 Gramm, für Männer bei mindestens 60 Gramm täglichen Alkoholverbrauchs (74). Über eine zunehmende Fibrosierung, teilweise unter dem Bild der Maschendrahtfibrosen, die das Bild der Zirrhose vorzeichnen, entwickelt sich in der Regel bei gewohnheitsmäßigem Alkoholkonsum eine mikronoduläre Leberzirrhose. Alkoholexzesse wie bei Quartalsäußern führen eher zu einer makronodulären Zirrhose (76). Der Druck der Regeneratknoten und Bindegewebssepten auf die Pfortaderäste bewirkt die Steigerung der portalen Hypertension, die durch porto-venöse und arterio-portale Kurzschlüsse weiter belastet oder entlastet werden kann. Auf die ungünstige Wirkung der neugebildeten Bindegewebssepten mit der Aufhebung der normalen Läppchenarchitektur und der gestörten Hämodynamik hat wiederholt ALTMANN (2) hingewiesen. Die nachteilige Wirkung ist auch nach Abklingen oder Ausfall der toxischen oder entzündlichen Ursache weiter zu befürchten.

Die beginnende portale Hypertension bei chronischer Hepatitis erklärt sich durch mehrgestaltige feingewebliche Veränderungen, wie Volumenzunahme der Hepatozyten, Nekrobiosen, die Vermehrung sinusoidaler Zellen sowie diskrete Gallengangsproliferationen (24). Das Eindringen von Lymphozyten in Hepatozyten und die nachfolgende Zerstörung der Leberzellen (aggressive Emperipoese) ist an Biopsiepräparaten beschrieben worden, bei CAH wesentlich häufiger als bei CPH (8). Kommt es zum Fortschreiten der CH, dringen ausgedehnte Piecemeal-Nekrosen in das Parenchym ein und leiten durch Ausbildung von Bindegewebssepten den Läppchenumbau ein (Abb. 16; Prof. Becker, Erlangen).

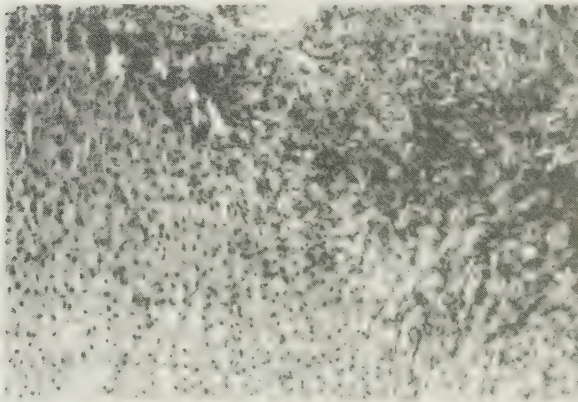


Abb. 16 Chronisch-aggressive Hepatitis. Verbreitertes Portalfeld, Piecemeal-Nekrosen.

Piecemeal-Nekrosen führen zur Auflösung von Hepatozyten am Übergang von Bindegewebe und Parenchym. Sie bilden ein Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen, das keilförmig in das Läppcheninnere eindringt.

Besondere Bedeutung kommt dem morphologischen Nachweis von Brückennekrosen zu, die eine prognostisch ungünstige Verlaufsform der CAH mit rascher Progredienz befürchten lassen (Abb 17; Prof. Becker, Erlangen).

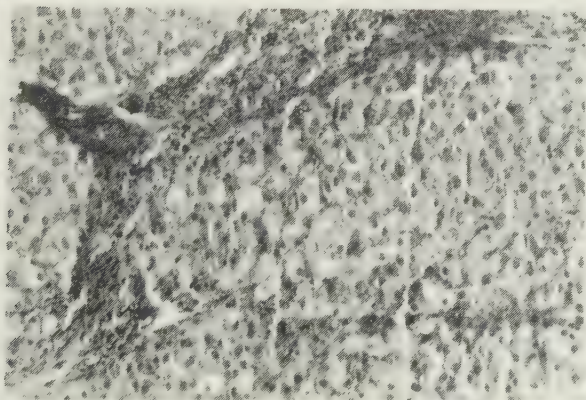


Abb. 17 Chronisch-aggressive Hepatitis. Brückennekrose.

Abhängig von der Aktivität der Entzündung, die durch Viruspersistenz, autoimmunologische Prozesse, zusätzliche toxische Schäden und noch unbekannte Faktoren bestimmt wird, mündet der regellose Umbau in die hepatitische Leberzirrhose aus. Deren Entwicklungsdauer ist sehr verschieden. Im ungünstigsten Falle kann der Umbau bereits nach wenigen Monaten abgeschlossen sein (hepatitische Frühzirrhose), bei blanden Verläufen kann der Umbau viele Jahre in Anspruch nehmen (106). Die Aktivität der Entzündung bedingt somit die Prognose der hepatitischen Leberzirrhose, die unter allen zirrhopogenen Ursachen als ungünstigste anzusehen ist.

Die Entstehung der portalen Hypertension bei granulomatöser Hepatitis ist nicht einheitlich, meistens wird eine präsinusoidale Blockierung durch Einengung der terminalen Pfortaderäste infolge der entzündlichen Infiltration in den Periportalfeldern angenommen (67). Tierexperimentelle Untersuchungen mit SiO_2 an der Ratte haben gezeigt, daß die PH mit der Anzahl der Granulome ansteigt (52).

Die Entstehung der PH bei primär biliärer Zirrhose ist noch unklar. Verschiedene Mechanismen (Fibrose der Periportalfelder, Schwellung der Kupffer'schen Sternzellen, Obliteration der terminalen Pfortaderäste u.a.) werden diskutiert (67). Die PH beginnt zwar bereits frühzeitig und kann lange vor Ausbildung von Regeneratknoten nachweisbar sein (48), tritt jedoch meistens erst spät klinisch in Erscheinung (Ösophagusvarizen) und führt von seiten der PH erst in Spätstadien zu Komplikationen (97). Die genetisch determinierte idiopathische Hämochromatose (IH) bedroht durch die allmähliche Ausbildung der Pigmentzirrhose das Leben des Kranken. Die Stapelung des Eisens erfolgt in den Kupffer'schen Zellen, den Hepatozyten (sogar in ihren Kernen sind Siderin-Granula mitunter nachweisbar [3]) und den Gallengangsepithelien. Auch in den Blutgefäßen kann Eisen färberisch nachgewiesen werden. Der jahrzehntelang anhaltende Speicherungsprozess führt allmählich zu einem typischen Leberumbau mit Pseudolobusbildung, dessen Vollbild meistens Männer zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr betrifft.

Eine verschieden ausgeprägte PH ist bei Lebertumoren anzutreffen. Diese ist von Lage, Größe und Wachstumsgeschwindigkeit der gut- oder bösartigen Geschwulst abhängig (21).

4.4. Gruppenvergleich der ermittelten Druckwerte in der V. portae und V. hepatica

Die Druckwerte in der V. portae bei alkoholinduzierten Leberschäden mit Umbautendenz bis zur Zirrhose unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen "Fibrose bei erhaltener Läppchenstruktur" und "Umbau bis zur kompletten Leberzirrhose". Es konnte ein linearer Anstieg der Drucke in Abhängigkeit vom täglichen Alkoholkonsum ermittelt werden (Regressionsgerade $y = 0,06003 x + 14,31$). Dieselbe lineare Abhängigkeit trifft bei dieser Gruppe für den Druck in der V. hepatica zu (Regressionsgerade $y = 0,04503 x + 12,19$).

Bei kompletten alkoholischen Leberzirrhosen lag der Mittelwert des Pfortaderdrucks bei 24,2 mm Hg. Auch hier konnte der lineare Anstieg des Drucks in der V. portae mit dem zunehmenden täglichen Alkoholkonsum korreliert werden (Gleichung der Regressionsgeraden $y = 0,039 x + 19,6$). Für die V. hepatica (Mittelwert 13,7 mm Hg) war diese Korrelation wegen der großen Streubreite nicht zu berechnen.

Bemerkenswert und von den Befunden anderer Untersucher abweichend ist das Verhalten der Drucke bei den verschiedenen Formen der chronischen Hepatitis: Bei CPH in der Pfortader 17,7 mm Hg (Mittelwert), in der V. hepatica 12,3 mm Hg (Mittelwert); bei CAH mit mäßiger Fibrose im Mittelwert bei der Pfortader 17,7 mm Hg, bei der Lebervene 13,8 mm Hg; bei CAH mit starker Fibrose bis zum zirrhotischen Umbau im Median bei der V. portae 19,9 mm Hg, bei der V. hepatica 11,8 mm Hg.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von STROHM et al. (101) mit dem Lebervenenkatheterismus, der bei CPH und teilweise CAH normale Druckwerte fand, lagen in unserer Untersuchungsreihe alle Druckwerte ausnahmslos über der oberen Normgrenze und zeigten bei CAH mit zunehmendem Umbau eine steigende Tendenz.

Trotz dieses subjektiven Eindrucks war aufgrund der geringen Fallzahl die Beobachtung statistisch nicht zu sichern: Im Kruskal-Wallis-Test ergab sich für V. portae und V. hepatica zwischen CPH und CAH mit geringer oder starker Fibrose kein sicherer Unterschied. Unter den klinisch-chemischen Parametern unterschied sich signifikant nur der Bilirubinspiegel im Serum zwischen CPH und CAH mit starker Fibrose.

In der Gruppe der hepatitischen Leberzirrhosen lag der mittlere Pfortaderdruck bei 27,2 mm Hg, der mittlere Lebervenenendruck bei 14,5 mm Hg. Bei Pigmentzirrhosen betrug der Druck in der V. portae im Mittel 20,0, in der V. hepatica 10,0 bzw. 15,0 mm Hg.

In der letzten scharf definierten Gruppe mit ausreichender Fallzahl (Budd-Chiari-Syndrom und Cirrhose cardiaque bzw. Stauungsleber) lag der Mittelwert in der Pfortader bei 24,0, in der Lebervene bei 19,0 mm Hg.

In weiteren Untersuchungskollektiven mit mehrdeutigen histologischen Befunden, mit zu geringen Fallzahlen oder mit der Remissionsphase akuter Hepatitiden, bei denen der Vergleich mit den zuerst genannten Gruppen nicht sinnvoll erschien oder nicht möglich war, wurden unterschiedliche Druckwerte ermittelt.

In einer Gruppe von 8 Patienten mit Leberzellverfettung ohne sichere Ätiologie (Bagatellbefund) lagen die Druckwerte in der Pfortader zumeist an der oberen Normgrenze oder knapp darüber. Deutlich darüber (zwischen 15,0 und 22,0 mm Hg) wurde der Pfortaderdruck bei Patienten mit histologisch nachgewiesener geringer bis mäßiger Mesenchymaktivierung unterschiedlicher Ätiologie gemessen (n = 9).

Mit anderen Untersuchern (97,48) im Einklang steht die Beobachtung, daß bei biliären Prozessen (chronisch destruerende nichteitrige Cholangitis, primäre und sekundäre biliäre Zirrhose) der Pfortaderdruck nicht oder nur gering erhöht ist.

Bei jahrelang zurückliegenden, mit einer geringen Fibrose ausgeheilten akuten Hepatitiden lag der Pfortaderdruck zwischen 15 und 17 mm Hg. In demselben Bereich wurde der Druck bei 3 Patienten mit prolongiert abklingender akuter Hepatitis gemessen.

Bei zwei Patienten mit granulomatöser Hepatitis (Morbus Boeck, Stadium II; Morbus Bang) lag der Druck in der V. portae bei 20,5 bzw. 17,0 mm Hg. Schließlich wurde bei einem stark vaskularisierten Tumor (Hämangiom oder Neurinom, bisher nicht histologisch gesichert) im linken Leberlappen der Pfortaderdruck in einem Ast des rechten Lappens mit 22,0 mm Hg gemessen.

Der statistische Vergleich der Drucke in den geschilderten Diagnosegruppen ergab folgende Konstellationen:

Erwartungsgemäß war der Druckunterschied in der V. portae zwischen chronischer Hepatitis und hepatitischer Zirrhose (t-Test für homogene Varianzen) hochsignifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$).

Ebenso signifikant war der Unterschied zwischen alkohol-induzierten Leberschäden mit geringer oder starker Fibrose (Mittelwert 17,96 mm Hg) und kompletten alkoholischen Zirrhosen (Mittelwert 26,67 mm Hg; t-Test für homogene Varianzen; Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$).

Der Druckvergleich zwischen den definierten Gruppen von Leberzirrhosen (Alkohol-, Pigment-, Stauungs-, hepatitische Zirrhosen) ließ im Kruskal-Wallis-Test (Fallzahl $n = 92$) signifikante Unterschiede erwarten. Diese Voraussage trifft jedoch nur für den Vergleich zwischen hepatitischen Zirrhosen ($n = 42$) und Stauungszirrhosen bzw. Budd-Chiari-Syndrom ($n = 5$) mit der gebotenen Vorsicht in Anbetracht der verschiedenen Fallzahlen zu (Kolmogoroff-Smirnow-Test für zwei Stichproben; Irrtumswahrscheinlichkeit p zwischen 0,05 und 0,01).

Eine Erklärung für diesen unerwarteten Befund ist möglicherweise darin zu suchen, daß die postsinusoidale Druckerhöhung bei Budd-Chiari-Syndrom und Cirrhose cardiaque teilweise in den Sinusoiden aufgefangen wird und sich nur vermindert auf die präsinusoidale Strombahn überträgt. Im Extremfall kann es bekanntlich bei langsamem Verschluß der Lebervenen zu einer völligen Stromumkehr in der Pfortader kommen (119).

Der Vergleich der anderen Zirrhosegruppen ergab keine signifikanten Unterschiede, wie sie u.U. für alkoholische und hepatitische Zirrhosen zu vermuten gewesen wären (Kolmogoroff-Smirnow-Test für 2 Stichproben). Die fast gleiche Fallzahl in beiden Gruppen ($n = 40$ bzw. $n = 42$) gestattet den statistischen Vergleich mit genügender Sicherheit. Diese Ergebnisse bestätigen Messungen mit Hilfe des Lebervenenverschlußdrucks, die gleichfalls keine Druckunterschiede zwischen alkoholischen und hepatitischen (sowie den hier nicht berücksichtigten kryptogenetischen) Zirrhosen nachweisen konnten (17). Auch die prognostisch günstigeren Pigmentzirrhosen zeigten im Gruppenvergleich kein anderes Verhalten (Kolmogoroff-Smirnow-Test). Der Druckvergleich zwischen allen aufgeführten Gruppen (einschließlich der chronischen Hepatitis und der alkoholinduzierten Früh- und Übergangsstadien bis zur Zirrhose) ergab bezüglich der V. hepatica keine signifikanten Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test; Fallzahl $n = 64$). Der zwischen den beiden kleineren Gruppen von Alkoholschäden mit geringer oder starker Fibrose berechnete Unterschied fiel bei dem Gesamtvergleich nicht ins Gewicht. Die Annahme, daß die Druckwerte in der V. hepatica bei Budd-Chiari-Syndrom und Cirrhose cardiaque signifikant höher sind als bei den anderen Diagnosegruppen, ließ sich bei der kleinen Fallzahl nicht sichern. Einzelne Messungen, bei denen der Druck in der V. hepatica höher lag als in der V. portae, sind wahrscheinlich auf ausgedehnte porto-venöse Anastomosen zu beziehen.

4.5. Pfortaderdruck und Blutungsrisiko

Die im Beobachtungszeitraum (1.7.1975 bis 31.3.1978) registrierten Todesfälle und beherrschbaren Blutungen aus Ösophagusvarizen verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Zirrhosegruppen:

Unter 40 Patienten mit alkoholischen Leberzirrhosen wurden 4 Todesfälle beobachtet, bei denen das fatale Ereignis mit einer Varizenblutung begann. Die Pfortaderdrucke lagen zwischen 34,0 und 38,8 mm Hg, bei einem Patienten bei 23,2 mm Hg. Bei drei beherrschbaren Varizenblutungen lag der Druck zwischen 27,0 und 32,0 mm Hg.

Bei 42 Patienten mit hepatitischen Zirrhosen traten 6 Todesfälle auf, die sich bei 5 Kranken bei Pfortaderdrucken zwischen 29,0 und 32,0, bei einem Kranken mit 27,6 mm Hg ereigneten. Außerdem wurden zwei beherrschbare Varizenblutungen registriert (Pfortaderdruck 29,0 bzw. 30,8 mm Hg). Die besonders ungünstige Prognose der hepatitischen Leberzirrhose wird dadurch einmal mehr unterstrichen.

Unter 4 Patienten mit Pigmentzirrhose bei idiopathischer Hämochromatose trat ein Todesfall durch eine mutmaßliche Ösophagusvarizenblutung ein (Pfortaderdruck 26,3 mm Hg). Die Blutung betraf den Patienten mit dem höchsten Druckwert aus dem kleinen Kollektiv.

Von 5 Kranken mit Budd-Chiari-Syndrom und Cirrhose cardiaque bzw. Stauungsleber verstarben zwei, jedoch nicht an Varizenblutungen, sondern im Leberausfallskoma nach mehrwöchigem Finalstadium. Es handelte sich um zwei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom, einmal nach Polyzythämie, einmal mit unbekannter Ätiologie.

Versucht man aufgrund der Meßwerte bei Varizenblutungen einen kritischen Druckwert zu ermitteln, dessen Überschreiten die Blutungsgefahr in sich birgt, so zeigt sich die Grenze mit gewissen Einschränkungen etwa bei 27,0 mm Hg. Die Streubreite ist jedoch so groß, daß sichere prognostische oder gar therapeutische Schlüsse nicht daraus gezogen werden können. Wenngleich von den 10 Todesfällen bei alkoholischen und hepatitischen Zirrhosen acht bei Pfortaderdrücken über 29,0 mm Hg eintraten, so wurden zwei auch bei niedrigeren Drücken verzeichnet (23,2 bzw. 27,6 mm Hg). Ähnlich uneinheitlich ist der Vergleich der Drucke bei den beherrschbaren Varizenblutungen. Sie ereigneten sich bei Pfortaderdrücken zwischen 27,0 und 32,0 mm Hg. Es ist bei dieser Zusammenstellung sehr wohl zu berücksichtigen, daß die Gefährdung des Patienten, an einer Ösophagusvarizenblutung zu erkranken, cum grano salis über der kritischen Druckgrenze von 27,0 mm Hg beginnt (119) und mit weiterem Druckanstieg zunimmt. Die absolute Höhe des Druckes ist jedoch wiederum nicht verbindlich für die Tatsache oder die Voraussage einer Blutung, da einerseits porto-venöse Anastomosen den Pfortaderdruck verringern und arterio-portale Kurzschlüsse zusätzlich erhöhen können. Schließlich ist zu betonen, daß viele Patienten mit gleichermaßen erhöhten Druckwerten im Beobachtungszeitraum nicht geblutet haben oder in ein Koma geglitten sind, obwohl sie selbstverständlich als gefährdet für diese Komplikationen angesehen werden müssen.

Es ist deshalb zusammenfassend festzustellen, daß es mit Hilfe der laparoskopischen transhepatischen Manometrie in den Ästen der V. portae näherungsweise möglich ist, einen kritischen Druckwert von 27,0 mm Hg zu ermitteln, dessen Überschreiten die Gefahr einer Blutung aus Ösophagusvarizen signalisiert. Diese Gefahr ist bei hepatitischen Zirrhosen größer als bei alkoholischen, da die Progredienz sehr oft rascher und die therapeutische Beeinflußbarkeit geringer ist.

Die Methode ist jedoch nicht in der Lage, die Tatsache oder gar den Zeitpunkt einer Varizenblutung vorauszusagen und daraus prophylaktische Maßnahmen abzuleiten.

Auch die zusätzliche Berücksichtigung von klinisch-chemischen Parametern und histologischen Befunden trägt zu dieser Einschätzung keine anderen Gesichtspunkte bei. Der Wert der LTM ist daher in der Vorauswahl eines gefährdeten Personenkreises für eine Shunt-Operation zu sehen. Ihre Bedeutung wird insofern weiter gesteigert, als in demselben Untersuchungsgang eine laparoskopische Splenoportographie angeschlossen werden kann, die für die Wahl der günstigsten Shunt-Operation eine entscheidende Hilfe darstellt.

BRUNNER et al. (17) haben an einem Krankengut von 172 Leberzirrhosen die Bedeutung der portalen Hypertension für die Prognose der Leberzirrhose und die Häufigkeit einer Ösophagusvarizenblutung mit Hilfe von Messungen des Lebervenenverschußdrucks untersucht. Es wird diesen Messungen zugrunde gelegt, daß der geblockte Lebervenenendruck zuverlässig mit dem freien Pfortaderdruck korreliert (112). Es ergab sich zwar eine eindeutige Abhängigkeit der durchschnittlichen Lebenserwartung von Zirrhosekranken von der Höhe des Pfortaderdrucks: z. B. lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei Lebervenenverschußdrucken zwischen 12 - 19 mm Hg bei $49,23 \pm 12,60$ % und die 10-Jahres-Überlebensrate bei $38,29 \pm 16,71$ %; bei Drucken zwischen 20 - 26 mm Hg betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch $38,24 \pm 12,29$ % und die 10-Jahres-Überlebensrate $28,68 \pm 14,23$ %; schließlich wurde die 5-Jahres-Überlebensrate bei Verschußdrucken > 27 mm Hg mit $18,48 \pm 9,16$ % ermittelt. Die Ergebnisse korrelieren insofern mit unseren Befunden, als die schlechteste Prognose Patienten mit den höchsten Druckwerten in der Pfortader hatten.

Trotzdem war es auch mit dieser Methode nicht möglich, für den Einzelfall die Tatsache oder gar den Zeitpunkt einer Varizenblutung vorauszusagen oder verbindliche Hinweise für oder gegen eine Shunt-Operation zu erhalten. Auch bei dieser Untersuchungsreihe bestand kein sicherer Unterschied zwischen Patienten, die bereits eine Varizenblutung überstanden hatten, und solchen Kranken, die noch nie geblutet hatten.

Auf dem entgegengesetzten Wege wird die Bedeutung der portalen Hypertension für die Prognose der Leberzirrhose erfaßt, wenn die Drucke bei endoskopisch nachgewiesener Blutung aus Ösophagusvarizen infolge Leberzirrhose untersucht werden. Zu dieser Frage liegt eine Untersuchung von VIALLET et al. (111) vor, bei der in 17 Fällen von blutenden Ösophagusvarizen kombinierte Druckmessungen in den Lebervenen (freier und geblockter Druck) und in der Pfortader (Nabelvenenkatheterismus) durchgeführt wurde. Die porto-hepatische Druckdifferenz wurde als Index der portalen Hypertension angesehen. Die Druckwerte schwankten zwischen 12 und 24,5 mm Hg, der Mittelwert lag bei 18,4 mm Hg; nur ein Patient hatte einen porto-hepatischen Druckgradienten von weniger als 14,5 mm Hg. Mithin wurden Blutungen aus Ösophagusvarizen nur bei Druckgradienten beobachtet, die größer als 12,0 mm Hg waren. Umgekehrt dürfte bei bekanntem Grundleiden und nachgewiesenen Varizen eine Blutung aus dem oberen Gastrointestinaltrakt bei Druckgradienten unter 12 mm Hg nicht aus Ösophagusvarizen stammen (111).

Eine ähnliche Untersuchung mit der Frage der Möglichkeit einer konservativen Behandlung oder der Notwendigkeit einer operativen Therapie von blutenden Ösophagusvarizen, abhängig von der Höhe des Pfortaderdrucks, stammt von ADAMSONS et al. (1).

Untersucht wurden 76 Kranke, von denen 72 alkoholische, 3 postnekrotische Zirrhosen und einer eine Zirrhose bei Schistosomiasis aufwiesen. Die Messungen wurden mit dem Lebervenenverschlußdruck (40mal), dem Milzpulpadruck (19mal), intraoperativ (11mal) und mit der percutanen transhepatischen Punktion (6mal) durchgeführt. Bei keinem Patienten mit blutenden Varizen betrug der Druck weniger als 27 cm H₂O. Die Blutung konnte stets konservativ zum Stillstand gebracht werden, wenn der Druck im Bereich zwischen 27 und 33 cm H₂O lag. Eine operative Intervention war immer erforderlich, wenn die Drucke in der Pfortader 49 cm H₂O überstiegen. Bei den dazwischenliegenden Meßergebnissen war teils eine konservative, teils eine chirurgische Therapie angebracht. Auch diese Untersuchungen nach erfolgter Varizenblutung verdeutlichen die schlechte Prognose, die der Zirrhosekranke mit steigender portaler Hypertension hat.

5. Zusammenfassung

40 - 45 % der chronisch Leberkranken entwickeln Ösophagus- oder Magenfundusvarizen, die für jeden zweiten schicksalsbestimmend werden. Die Varizenbildung ist die Folge einer portalen Hypertension, zumeist auf der Grundlage einer postsinusoidalen Blockierung bei Leberzirrhose, die durch Ruptur und Blutung sowie Einleitung von Leberkoma und terminalem Nierenversagen das Leben des Kranken bedroht.

Mit Hilfe der laparoskopischen transhepatischen Manometrie (LTM) in den Ästen der V. portae und V. hepatica sind wir bei 161 Patienten mit chronischen Leberkrankheiten der Frage nachgegangen, ob kritische Druckwerte in der Pfortader zu ermitteln sind, deren Überschreiten eine Blutung befürchten oder vielleicht vorhersagen läßt. Außerdem sollte geprüft werden, wie der Druckanstieg bei Zirrhosevorstadien abläuft, in welcher Inzidenz bei kompletten Zirrhosen Blutungen zu verzeichnen sind und ob Unterschiede in der Blutungshäufigkeit bei verschiedener Ätiologie der Leberzirrhose bestehen. Als Vergleichsgruppe diente ein Kollektiv von 5 Patienten ohne Behinderung der portalen Strombahn. Die ermittelten Druckwerte wurden mit histologischen Befunden und klinisch-chemischen Parametern im Hinblick auf die Blutungsinzidenz verglichen.

Bei 15 Patienten mit alkoholtoxischen Leberschäden bis zum Leberumbau ließ sich indirekt ein linearer Druckanstieg in der V. portae und V. hepatica in Abhängigkeit vom täglichen Alkoholkonsum (20 - 160 Gramm) herstellen (Regressionsgerade für die V. portae: $y = 0,06003 x + 14,31$; Regressionsgerade für die V. hepatica: $y = 0,04503 x + 12,19$).

Wurden die Drucke zwischen 2 Gruppen mit unterschiedlichem Alkoholkonsum (Verbrauch mehr oder weniger als 50 Gramm/die) verglichen, ergab sich kein signifikanter Unterschied. Erst die Zuordnung zu 2 Gruppen mit verschiedenem Fibroseausmaß (geringe Fibrose mit erhaltener Läppchenstruktur; stärkere Fibrose bis zum Läppchenumbau) zeigte signifikante Druckdifferenzen für V. portae und V. hepatica.

Bei 40 Kranken mit kompletten alkoholischen Leberzirrhosen, zumeist nach einem lang dauernden Abusus (15-40 Jahre), lag der Alkoholverbrauch zwischen 60 und 420 Gramm/die. Der mittlere Pfortaderdruck lag bei 24,2 mm Hg. Auch hier ergab sich ein linearer Druckanstieg mit dem Alkoholverbrauch (Gleichung der Regressionsgeraden $y = 0,039 x + 19,6$). Im Beobachtungszeitraum (1.7.1975 bis 31.3.1978) ereigneten sich 4 Todesfälle und 3 beherrschbare Ösophagusvarizenblutungen bei Druckwerten zwischen 23,2 und 38,8 mm Hg.

23 Patienten mit chronischer Hepatitis zeigten ausnahmslos erhöhte Druckwerte in der Pfortader, und zwar sowohl bei chronisch-persistierender (Mittelwert 17,7 mm Hg) als auch bei chronisch-aggressiver Hepatitis mit mäßiger Fibrose (Mittelwert 17,7 mm Hg) und mit starkem Umbau bis zur Zirrhose (Mittelwert 19,9 mm Hg). Der Gruppenvergleich ergab keinen statistisch signifikanten Druckunterschied.

Unter 42 Kranken mit hepatitischen Leberzirrhosen ereigneten sich im Beobachtungszeitraum 6 Todesfälle und 2 beherrschbare Varizenblutungen bei Druckwerten zwischen 27,6 und 32,0 mm Hg. Die mittleren Druckwerte lagen in der Pfortader bei 27,2 mm Hg, in der V. hepatica bei 14,5 mm Hg. Die besonders ungünstige Prognose der hepatitischen Zirrhose wird durch diese Beobachtung unterstrichen.

Bei 4 Kranken mit Pigmentzirrhose bei idiopathischer Hämochromatose (Mittelwert des Pfortaderdrucks 20,0 mm Hg) war ein Todesfall zu verzeichnen. Abhängig von der Ätiologie mit ungünstigen Grundleiden (myeloproliferative Erkrankungen) wurden in der Gruppe der Budd-Chiari-Syndrome 2 Todesfälle registriert, jedoch nicht durch Varizenblutung, sondern im Leberausfallskoma.

Bei 32 Untersuchungen von weniger scharf umrissenen Krankheitsbildern fanden sich in der Gruppe der Leberzellverfettung verschiedener Ätiologie überwiegend Druckwerte an der oberen Normgrenze, bei geringer oder stärkerer Mesenchymaktivierung deutlich erhöhte Pfortaderdrucke und bei biliären Prozessen bis zur Zirrhose auffallend geringe Druckerhöhungen.

Mit gewissen Einschränkungen ist es mit Hilfe der LTM näherungsweise möglich, einen kritischen Pfortaderdruck bei 27,0 mm Hg zu ermitteln, dessen Überschreiten die Gefahr einer Blutung aus Ösophagusvarizen in sich birgt. Die absolute Höhe des Druckes wird jedoch in ihrer Aussagekraft durch porto-venöse und arterio-portale Kurzschlüsse in der zirrhotischen Leber eingeschränkt, so daß eine Voraussage über die Tatsache oder gar den Zeitpunkt einer Blutung nicht möglich ist. Viele Patienten mit gleichsinnig erhöhten Drucken wiesen keine Komplikation der portalen Hypertension im Beobachtungszeitraum auf. Auch die zusätzliche Berücksichtigung von klinisch-chemischen Parametern ergab keine für eine Blutungsvoraussage weiterführende Angaben. Die Blutungsinzidenz wurde bei hepatitischen Zirrhosen am höchsten gefunden.

Die Bedeutung der LTM ist abschließend in der Vorauswahl eines gefährdeten Personenkreises für eine Shunt-Operation zu sehen.

In demselben Untersuchungsgang kann eine laparoskopische Splenoportographie angeschlossen werden, die für die Wahl des günstigsten Shunt-Verfahrens eine entscheidende Hilfe ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Adamsons, R.J., Butt, K., Dennis, C.R., Kinkhabwalla, M., Moskowitz, H., Gordon, D. and A. Babich "Prognostic Significance of Portal Pressure in Patients with Bleeding Esophageal Varices", Surgery, Gynecology + Obstetrics 145 (1977), 353-356
2. Altmann, H.-W. "Durchblutungsstörungen des Lebergewebes. Formen und Folgen in morphologischer Sicht", Z. Gastroenterologie 13 (1975), 27-53
3. Altmann, H.-W. "Eisenhaltige Kerneinschlüsse bei menschlicher Pigmentzirrhose", Virchows Arch. B Cell Path. 23 (1977), 277-290
4. Baily, J.H. and O.G. Carbalhaes "The umbilical vein in the adult: Diagnosis, treatment and research", Ann. Surg. 30 (1964), 56
5. Barry, M. "Iron and the liver", Gut 15 (1974), 324-334
6. Batey, R.G., Pettit, J.E., Nicholas, A.W., Sherlock, Sh. and A.V. Hoffbrand "Hepatic Iron Clearance From Serum in Treated Hemochromatosis", Gastroenterology 75 (1978), 856-859
7. Bauereisen, E. "Physiologie des Pfortaderkreislaufs", Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 82. Bd., Bergmann, München 1976, 142-148
8. Bechtelsheimer, H., Gedigk, P., Müller, R. und H. Klein "Aggressive Emperipolesis bei chronischen Hepatitiden", Klin. Wschr. 54 (1976), 137-140
9. Berchtold, R. "Das Syndrom des Pfortaderhochdrucks", Huber, Bern Stuttgart Wien 1970
10. Berg, P.A. "Chronisch-aktive (aggressive) Hepatitis", Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 1536-1543
11. Bianchi, L. und F. Gudat "Hepatitis B: Immunpathologie der verschiedenen Verlaufsformen", Schweiz. med. Wschr. 107 (1977), 929-935
12. Birchner, J. "Leberdurchblutung und Funktion", Z. Gastroenterologie 16 (1978), 177-178

13. Boyer, T.D., Triger, D.R., Horisawa, M., Redeker, A.G. and T.B. Reynolds "Direct Transhepatic Measurement of Portal Vein Pressure Using a thin Needle", *Gastroenterology* 72 (1977), 584-589
14. Bucher, H., Fuchs, W.A., Tauber, J., Rösler, H. und R. Preisig "Untersuchungen zur Shunt-Indikation bei Patienten mit portaler Hypertonie", *Schweiz.med.Wschr.* 99 (1969), 229-238
15. Blützow, G.H., Burkhardt, A., Novak, D. und K. Becker "Obliterierende Erkrankungen der Leber-venen", *Dtsch.med.Wschr.* 101 (1976), 329-334
16. Bradley, S.E. "The Circulation and the Liver", *Gastroenterology* 44 (1963), 403-409
17. Brunner, H., Grabner, G., Paumgartner, G. und V. Scheiber "Klinische Aspekte der portalen Hypertension", *Wien.Z.inn.Med.* 50 (1969), 335-359
18. Chiandussi, L., Greco, F., Indovina, D., Cesano, L., Vaccarino, A. and F. Muratori "Hepatic Steatosis and Portal Hypertension with Presinusoidal Obstruction", *Gastroenterology* 44 (1963), 532-535
19. Cook, G.C., Mulligan, R. and Sh. Sherlock "Controlled Prospective Trial of Corticosteroid Therapy in Active Chronic Hepatitis", *Quart.J.Med.* 40 (1971), 159-185
20. Coronini, C. "Über die gefäßregulatorischen Einrichtungen im Periportalfeld der Leber", *Zbl.allg.Path.path.Anat.* 82 (1944), 241
21. Demeulenaere, L. and L. van Waes "Clinical aspects of alcoholic hepatitis",
22. Demling, L. "Chronische Hepatitis", *Fortschr.Med.* 91 (1973), 931-935
23. Demling, L. "Pathologie und Klinik der portalen Hypertension einschließlich der Indikation zur Shunt-Operation", in: *Leber und Milz* (Hrsg. L. Wannagat), Thieme, Stuttgart 1967
24. Desmet, V.J. "Die Morphogenese der chronischen Hepatitis", *Münch.med.Wschr.* 120 (1978), 1523-1530
25. Dietrichson, O. "Chronic Persistent Hepatitis", *Scand.J.Gastroent.* 10 (1975), 249-255

26. Dietrichson, O. and Per Christoffersen "The Pro-
gnosis of Chronic Aggressive Hepatitis",
Scand.J.Gastroent. 12 (1977), 289-295
27. Eßer, G. und A.Gütgemann "Die akute Ösophagusvarizen-
blutung",
Dtsch.med.Wschr. 94 (1969), 1476-1483
28. Feller, E.R., Pont, A., Wands, J.R., Carter, E.A., Foster, G.,
Kourides, I.A. and K.J.Isselbacher "Familial Hemo-
chromatosis",
New Engl.J.Med. 296 (1977), 1422-1426
29. Fischer, R. "Klinik und Therapie der idiopathischen
Hämochromatose", Leber Magen Darm 6
(1976), 316-329
30. Galambos, J.T. "Hemochromatosis",
Amer.J.Gastroenterology 64 (1975), 169-174
31. de Groote, J., Fevery, J. and L.Lepoutre "Long-term
follow-up of chronic active hepatitis of
moderate severity", Gut 19 (1978), 510-513
32. de Groote, J., Desmet, V., Gedigk, P., Korb, G., Popper, H.,
Poulsen, H., Scheuer, P.J., Schmid, M., Thaler, H., Uehlinger, E.
und W.Wepler "Systematik der chronischen Hepatitis",
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968), 2101-2102
33. Hassenstein, P., Weizel, A. und B.Kommerell "Zur Dia-
gnostik des Budd-Chiari-Syndroms",
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 48-54
34. Heilmeyer, L. "Die Hämochromatose: Klinik, Eisenstoff-
wechsel und Pathogenese",
Acta haemat. 11 (1954), 137-151
35. Holle, G. "Hämochromatose", in: Organpathologie
(Hrsg. W.Doerr), Bd.II, Thieme, Stuttgart 1974
36. Hoevels, J. "Ergebnisse der percutanen transhepatischen
Portographie", Fortschr. Röntgenstr. 128
(1978), 432-442
37. Huth, J.H. "Budd-Chiari-Syndrom bei Herzfehlern",
Dt.Gesundh.-Wesen 31 (1976), 694-695
38. Jorke, D. and M.Reinhardt "Epidemiology of Chronic
Liver Diseases",
Acta hepato-gastroent. 24 (1977), 220-225

39. Kalk, H. "Die chronischen Verlaufsformen der Hepatitis epidemica in Beziehung zu ihren anatomischen Grundlagen", Dtsch.med.Wschr. 72 (1947), 308-313
40. Knoblauch, M., Ammann, R., Clavadetscher, P., Grob, P. und M. Schmid "Die Prognose der unbehandelten und der behandelten chronisch-aggressiven Hepatitis", Schweiz.med.Wschr. 106 (1976), 315-316
41. Knoblauch, M., Funk, C., Binkert, D. und J. Lämmler "Laparoskopische extra- und intrahepatische Angiographie und Druckmessung", Schweiz.med.Wschr. 104 (1974), 1886-1887
42. Kommerell, B. "Ösophagusvarizenblutung und Shuntoperation", Inn.Med. 4 (1977), 144-148
43. Krook, H. "Estimation of portal venous pressure by occlusive hepatic vein catheterisation", Scand.J.Clin.Lab.Invest. 5 (1953), 285
44. Kühn, H.A. "Überlebenszeit bei Hämochromatose", Med.Klin. 68 (1973), 1456
45. Kühn, H.A. "Die primär biliäre Cirrhose", Ergebn.inn.Med.Kinderheilk., N.F., Bd. 35, Springer, Berlin Heidelberg New York 1974
46. Künzli, H.F. "Erfahrungen mit der transumbilikalen Pfortaderkanülierung", Chirurg 49 (1978), 635-639
47. Kunath, U. und K.Becker "Der Einfluß der portalen Hypertonie auf die Prognose der Leberzirrhose", Z.Gastroenterologie 8 (1970), 24-30
48. Lebrec, D., Sicot, C., Degott, C. and J.-P. Benhamou "Portal Hypertension and Primary Biliary Cirrhosis", Digestion 14 (1976), 220-226
49. Leibach, W.K. "Die alkoholische Fettleber und ihre Rückbildung durch Alkoholabstinenz", Münch.med.Wschr. 113 (1971), 1549
50. Lieber, C.S. "Pathogenesis and Early Diagnosis of Alcoholic Liver Injury", New Engl.J.Med. 298 (1978), 888-893

51. Lieber, C.S. "Hepatic and Metabolic Effects of Alcohol", *Gastroenterology* 65 (1973), 821-846
52. Liehr, H., Grün, M., Leinweber, B. und H.A. Kühn "Zur Frage der Leberparenchymschädigung und portalen Hypertension bei granulomatöser Hepatitis", *Acta hepato-splenologica* 18 (1971), 320-328
53. Liehr, H., Grün, M., Thiel, H. und R. Rost "Hämodilution und Hyperzirkulation als Kompensationsmechanismus reduzierter portaler Leberdurchblutung bei portaler Hypertension", *Z. Gastroenterologie* 11 (1973), 391-396
54. Lutz, J., Henrich, H. and E. Bauereisen "Oxygen Supply and Uptake in the Liver and the Intestine", *Pflügers Arch.* 360 (1975), 7-15
55. Mackay, I.R. "Etiology of Chronic Hepatitis", in: *The Liver and Its Diseases* (Ed. F. Schaffner / Sh. Sherlock / C.M. Leevy), Thieme, Stuttgart 1974, 191-198
56. Martini, G.A. und W. Dölle "Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol", *Dtsch. med. Wschr.* 90 (1965), 793-799
57. Meyer zum Büschenfelde, K.-H. "Immunsuppressive Therapie der HBs-Antigen-positiven und -negativen chronisch-aktiven Hepatitis", *Dtsch. med. Wschr.* 103 (1978), 887-892
58. Mörl, M. und L. Wannagat "Vergleichende manometrische und histologische Untersuchungen zum Ablauf der portalen Hypertonie bei alkoholischen Leberzirrhosen", *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.*, 84. Bd., Bergmann, München 1978, 1093-1096
59. Mörl, M., Schwalbach, G. und L. Wannagat "Portale Hypertension bei idiopathischer Hämochromatose", *Z. Gastroenterologie* (im Druck)

60. Mörl, M., Wannagat, L. and D. Gehring "Comparative
Manometric and Histologic Examinations
of the Different Stages of Portal
Hypertension in the Case of Hepatic
Cirrhosis",
VI. World Congress of Gastroenterology,
Madrid 5. - 9.6.1978
61. Mörl, M., Gehring, D. und L. Wannagat "Portale Hyper-
tension bei chronischer Hepatitis",
Dtsch.med.Wschr. (im Druck)
62. Mörl, M., Schwalbach, G., Wannagat, L. and P. Bavastro
"Laparoscopic transhepatic manometry in
portal hypertension in patients with
alcoholic liver damage",
Acta hepato-gastroenterologica (in press)
63. Mühe, E., Bunte, H., Bürger, L. und W. Schellerer "Das
Budd-Chiari-Syndrom bei membranöser Ob-
struktion des Lebersegmentes der unteren
Hohlvene",
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970), 1549-1554
64. Müting, D., Fischer, R. und W. Ordnung "Die portale
Hypertension aus internistischer Sicht",
Chirurg 47 (1976), 253-259
65. Murray-Lyon, I. M., Stern, R. B. and R. Williams "Controlled
Trial of Prednisone and Azathioprine in
Active Chronic Hepatitis",
Lancet I/1973, 735-737
66. Neumayr, A. "Problems of the Hepatic Circulation in
'Health and Disease",
Gastroenterology 47 (1964), 343-353
67. Neumayr, A. "Ätiopathogenese des Pfortaderhochdrucks",
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med., 82.Bd., Bergmann,
München 1976, 1991-2009
68. Nilius, R., Zipprich, B., Otto, L. und H.-J. Busse "Zur
diskriminatorischen Funktion von Serum-
proteinen bei Leber-Gallenwegserkrankungen",
Z.ges.inn.Med. 32 (1977), 265-270

69. Okuda, K., Suzuki, K., Musha, H. and N. Arimizu
"Percutaneous Transhepatic Catheterization of the Portal Vein for the Study of Portal Hemodynamics and Shunts",
Gastroenterology 73 (1977), 279-284
70. Ortman, H. und E. Wildhirt "Prognose der Leberzirrhose",
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 812-814
71. Otto, L., Nilius, R., Busse, H.-J. und B. Zipprich "Untersuchungen zur zellulären Immunreaktivität bei alkoholinduzierten Leberschäden",
Z. ges. inn. Med. 32 (1977), 271-274
72. Pande, N. V., Resnick, R. H., Yee, W., Eckardt, V. F. and J. L. Shurberg
"Cirrhotic Portal Hypertension: Morbidity of Continued Alcoholism",
Gastroenterology 74 (1978), 64-69
73. Paumgartner, G. "Die hämodynamische Abklärung der portalen Hypertonie",
Z. Gastroenterologie 13 (1975), 113-119
74. Péquignot, G. "Les problèmes nutritionnels de la société industrielle",
Vie méd. Canad. franc. 3 (1974), 216
75. Popper, H., Elias, H. and D. E. Petty "Vascular pattern of the cirrhotic liver",
Amer. J. clin. Path. 22 (1952), 717
76. Popper, H. "The Pathogenesis of Alcoholic Cirrhosis",
in: Alcohol and the Liver (Ed. M. M. Fisher / J. G. Rankin), Plenum Press, New York and London 1977, 289-305
77. Preisig, R. "Die Beziehung zwischen Leberdurchblutung und -funktion: klinische Relevanz",
Z. Gastroenterologie 13 (1975), 104
78. Rappaport, A. M. "Betrachtungen zur Pathophysiologie der Leberstruktur",
Klin. Wschr. 38 (1960), 561-577
79. Rappaport, A. M. and J. H. Schneidemann "The Function of the Hepatic Artery",
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 76 (1976), 129-195

80. Resnick, R.H., Iber, F.L., Ishihara, A.M., Chalmers, T.C.,
Zimmerman, H. and the Boston Inter-Hospital Liver Group
"A Controlled Study of the Therapeutic
Portocaval Shunt",
Gastroenterology 67 (1974), 843-857
81. Reynolds, T.B. "Portal Venography and Pressure Measure-
ment", in: Gastroenterology (Ed. H.L.
Bockus), Vol. 3, III. Ed., Saunders Company,
Philadelphia London Toronto 1976, 161-170
82. Reynolds, T.B. "Portal Hypertension in Alcoholic Liver
Disease", in: Alcohol and the Liver (Ed.
W. Gerok / K. Sickinger / H. Hennekeuser),
Schattauer, Stuttgart New York 1971,
475-482
83. Rueff, B., Prandi, D., Degos, F., Sicot, J., Degos, J.-D., Sicot,
C., Maillard, J.-N., Fauvert, R. and J.-P. Benhamou
"A Controlled Study of Therapeutic Porto-
caval Shunt in Alcoholic Cirrhosis",
Lancet I / 1976, 655-659
84. Schaffner, F. "Some Unresolved Ultrastructural Problems
Encountered in the Study of the Liver and
its Diseases", in: The Liver and its Di-
seases (Ed. F. Schaffner / Sh. Sherlock / C. M.
Levy), Thieme, Stuttgart 1974, 7-18
85. Schalm, S.W., Summerskill, W.H.J., Gitnick, G.L. and L.R.
Elveback "Contrasting features and responses to
treatment of severe chronic active liver
disease with and without hepatitis Bs-
Antigen",
Gut 19 (1976), 781-786
86. Scheiffarth, F. und H.-W. Baenkler "Klinische Immunolo-
gie",
Fischer, Stuttgart 1975
87. Schmid, M. "Zum Begriff der lupoiden Hepatitis",
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 783-784

88. Schmidt, E. und F.W.Schmidt "Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen", in: Klinische Gastroenterologie (Hrsg.L.Demling), Bd.2, Thieme, Stuttgart 1973, 548-565
89. Schreiber, H.W. "Chirurgie der portalen Hypertension", in: Klinische Gastroenterologie (Hrsg. L. Demling), Bd.2, Thieme, Stuttgart 1973, 668-690
90. Schumacher, K. "Immunpathologie der chronischen Hepatitis", Thieme, Stuttgart 1975
91. Schwalbach, G. "Die quantitative Bildanalyse als Scanning-Verfahren in der histopathologischen Routinediagnostik am Beispiel chronischer Lebererkrankungen", Microsc.Acta 77 (1975), 339-349
92. Schwiegk, H. "Untersuchungen über die Leberdurchblutung und den Pfortaderkreislauf", Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path. 168 (1932), 693-714
93. Scott, J., Long, R.G., Dick, R. and Sh.Sherlock "Percutaneous Transhepatic Obliteration of Gastro-Oesophageal varices", Lancet II/1976, 53-55
94. Seldinger, S.I. and R.Sundblad "Splenic Regulation of Portal Flow in Man", Scand.J.Clin. and Lab.Investigation 15 (1963), 380-387
95. Selmaier, H. "Spätprognose von Shuntoperationen bei Pfortaderhochdruck", Med.Klin. 68 (1973), 142-149
96. Sherlock, Sh. "Chronic Hepatitis", Gut 15 (1974), 581-597
97. Sherlock, Sh. "The Presentation and Diagnosis of 100 Patients with Primary Biliary Cirrhosis", in: The Liver and its Diseases (Ed.F. Schaffner /Sh.Sherlock /C.M.Leevy), Thieme, Stuttgart 1974, 227-235

98. Sickinger, K., Kallmann, L. und J. Emmrich "Intra-hepatischer Druck und Milzpulpadruck", Med.Klin. 63 (1968), 247-251
99. Simon, M., Bourel, M., Genetet, B. and R. Fauchet "Idiopathic Hemochromatosis - Demonstration of Recessive Transmission by Family HLA Typing", New Engl.J.Med. 297 (1977), 1017-1021
100. Soloway, R.D., Summerskill, W.H.J., Baggenstoss, A.H., Geall, M.G., Gitnick, G.L., Elveback, L.R. and L.J. Schoenfield "Clinical, Biochemical, and Histological Remission of Severe Chronic Active Liver Disease: A Controlled Study of Treatments and Early Prognosis", Gastroenterology 63 (1972), 820-833
101. Strohm, W.D., Leuschner, U. und E. Broll "Der diagnostische Wert der indirekten Pfortaderdruckmessung bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose", Med.Klin. 73 (1978), 509-515
102. Strohmeyer, G. "Störungen des Eisenstoffwechsels bei Leberkranken", Internist 7 (1966), 33
103. Strohmeyer, G. "Die Behandlung der primären idiopathischen Hämochromatose und sekundärer Häm siderosen", Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 2295-2299
104. Strosche, H., Draese, K. und C.E. Zöckler "Der Nabelvenenkatheterismus - diagnostische Bedeutung und therapeutische Möglichkeiten", Leber Magen Darm 6 (1976), 1-7
105. Syrota, A., Vinot, J.-M., Paraf, A. and J.-C. Roucayrol "Scintillation Splenoportography: Hemodynamic and Morphological Study of the Portal Circulation", Gastroenterology 71 (1976), 652-659

106. Thaler, H. "Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas der Histopathologie", Springer, Berlin Heidelberg New York 1969
107. Thaler, H. "Morphologische Befunde bei chronischer Alkoholintoxikation", in: Alkohol und Leber (Hrsg. W. Gerok / K. Sickinger / H. Hennekeuser), Schattauer, Stuttgart New York 1971
108. Thaler, H., Szepesi, T. und G. Szepesi "Behandlungsergebnisse bei chronischer Hepatitis", Dtsch.med.Wschr. 103 (1978), 1775-1785
109. Tsuchiya, M., Oshio, C., Asakura, H., Ishii, H., Aoki, I. and M. Miyairi "Budd-Chiari-Syndrome Associated with Protein-Losing Enteropathy", Gastroenterology 75 (1978), 114-117
110. Vennes, J.A. "Intrahepatic Pressure: An Accurate Reflection of Portal Pressure", Medicine 45 (1966), 445-452
111. Viallet, A., Marleau, D., Huet, M., Martin, F., Farley, A., Villeneuve, J.-P. and P. Lavoie "Hemodynamic Evaluation of Patients with Intrahepatic Portal Hypertension", Gastroenterology 69 (1975), 1297-1300
112. Viallet, A., Joly, J.-G., Marleau, D. and P. Lavoie "Comparison of Free Portal Venous Pressure and Wedged Hepatic Venous Pressure in Patients with Cirrhosis of the Liver", Gastroenterology 59 (1970), 372-375
113. Vido, I., Selmair, H., Wildhirt, E. und H. Ortman "Zur Prognose der chronischen Hepatitis", Dtsch.med.Wschr. 94 (1969), 2215-2222
114. van Waes, L. and C.S. Lieber "Early Perivenular Sclerosis in Alcoholic Fatty Liver: An Index of Progressive Liver Injury", Gastroenterology 73 (1977), 646-650
115. van Waes, L., Demeulenaere, L. and C.S. Lieber "Histological and biochemical indices of progressive liver injury in patients with alcoholic fatty liver", Acta gastro-ent.belg. 40 (1977), 271-277

116. Wannagat, L. "Die laparoskopische Splenoportographie",
Klin. Wschr. 33 (1955), 750-758
117. Wannagat, L. "Die Segmentportographie und die transhepatische Cholangiographie mit laparoskopischer Technik", Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 73. Bd., Bergmann, München 1967, 678-681
118. Wannagat, L. "Die Segmentangiographie der Leber mit laparoskopischer Technik und Elektrokoagulation", Radiologe 15 (1975), 341-349
119. Wannagat, L. "Portographische Untersuchungen (Splenoportographie und Segmentangiographie)", in: Gallenwege-Leber (Hrsg. W. Boecker), Thieme, Stuttgart 1973
120. Wannagat, L. "Autonomy of Splenic Segments", Thieme, Stuttgart 1977
121. Wartnaby, K. M., Bouchier, I. A. D., Pope, C. E. and Sh. Sherlock "Hepatic Blood Flow in Patients with Tumors of the Liver", Gastroenterology 44 (1963), 733-739
122. Wildhirt, E. und H. Ortman "Spätprognose der chronischen Hepatitis", Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 82. Bd., Bergmann, München 1976, 316-318
123. Williams, R., Smith, P. M., Spicer, E. J., Barry, M. and Sh. Sherlock "Venesection therapy in idiopathic hemochromatosis", Quart. J. Med. 38, N.S., (1969), 1
124. Zetterman, R. K., Luisada-Opper, A. and C. M. Leevy "Alcoholic Hepatitis - Cell-mediated immunological response to alcoholic hyalin", Gastroenterology 70 (1976), 382-384
125. Zöckler, C. E. "Hämodynamik der portalen Hypertension", in: Die portale Hypertension (Hrsg. C. E. Zöckler / Th. Georgiu), Witzstrock, Baden-Baden Brüssel Köln 1975, 25-50.

